



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**LINFOMAS DE CABEZA Y CUELLO
ESTUDIO RETROSPECTIVO
(Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y
Experimental de la DEPeI de la Facultad de Odontología,
UNAM. 1990-2002)**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A**

GOMEZ BENITEZ JAIME ROSALINO

**DIRECTORA: M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS
ASESOR: CD. DOLORES CARRASCO ORTIZ**



MÉXICO, D.F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

Las palabras no serían suficientes para agradecer a todos aquellos que me acompañaron en este caminar, que siempre me apoyaron y creyeron en mí para alcanzar una meta que hoy juntos logramos...

A mi Papá:

Mi ejemplo a seguir, me enseñaste que se necesita recorrer un largo camino para alcanzar nuestras metas, si tropezamos levantarse y continuar, y aunque no sea fácil siempre hay que lograrlo. A pesar de mis errores sé que siempre tendré tu apoyo espero no decepcionarte.

Es un orgullo ser tu hijo

A mi Mamá:

Por darme la vida, por todo el amor que siempre me has dado, y el sacrificio que siempre haces para dar lo mejor a tus hijos, a lo largo de toda mi vida te has preocupado por nosotros y buscado nuestro bienestar.

Te quiero mucho más, eres la mejor

A mis Hermanos:

Iris y Oscar por tener esperanzas en mí, son parte importante de mi vida, sí quizás no fui el mejor hermano y no estuve ahí cuando más me necesitaban, prometo compensar estos años de ausencia.

A mi tía Mary:

Gracias por acogerme en su hogar, por todo el apoyo y cariño que siempre me brindo, a mi primo Abel, por soportarme todo este tiempo al final la pasamos bien, a mi prima Delia, a Leo e Inés por el cariño, apoyo y confianza en todo este tiempo. Sin olvidar a mis sobrinos: Nancy, Daniel y Paulina gracias por la alegría que dan a la vida

A todos los quiero mucho

A mis amigos:

Miriam, Zita, Julie, Dulce, Fernando, Alex, Alan y Ricardo, por su compañía en éste viaje por la escuela grande, Gracias por estar ahí en los buenos y malos momentos. Así como a mis amigos de prepa: que siempre recuerdo, que en mis comienzos de ésta odisea creyeron en mí, alentando cada paso aunque desde lejos.

Siempre los recordaré

A la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología:

Por la oportunidad de pertenecer a ella, por todos los conocimientos que en sus aulas adquirí, prometo poner en alto el nombre de mi universidad.

Orgullosamente UNAM

A mi directora y asesora de tesis:

A la Mtra. Beatriz C. Aldape Barrios y C.D. Dolores Carrasco Ortiz: Por ser un ejemplo de que se puede tener profesionalismo sin perder el carácter humano. Gracias por la confianza y facilidades para la realización de este trabajo.

Fue un privilegio ser su alumno

A la que fuese mi inspiración, mi musa, por el amor que impulsa en mí el motor de la ilusión, para poder recorrer así cualquier camino sin desvarío, surcar tormentosos mares sin naufragar, aunque al llegar no estés aquí, la esperanza de hallarte me seguirá...



ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes históricos.....	3
Linfomas de cabeza y cuello.....	21
Incidencia.....	21
Linfoma Hodgkin.....	27
Linfomas no Hodgkin.....	30
Planteamiento del problema.....	43
Justificación.....	44
Objetivo general.....	45
Objetivos específicos.....	45
Hipótesis.....	47
Tipo de estudio.....	48
Universo de estudio.....	48
Muestra.....	48
Criterios de inclusión.....	48
Criterios de exclusión.....	49
Variables dependientes.....	49
Variables independientes.....	49
Materiales y método.....	52
Resultados.....	55
Discusión.....	71
Conclusiones.....	75
Anexos.....	78
Glosario.....	103
Referencias.....	106



RESUMEN

Antecedentes: Los linfomas son neoplasias de tejido linfoide que en su mayoría se presentan en nódulos linfáticos y es raro encontrarlos en tejidos extranodulares en cabeza y cuello. Se han sugerido varios sistemas para su clasificación histológica, en la actualidad se utilizan la clasificación de la REAL y de la WHO. **Materiales y Método:** Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de linfomas Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH) recibidos en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEI, de la facultad de Odontología, UNAM; desde enero de 1990 a diciembre del 2002. Se obtuvo la tasa de prevalencia de cada tipo de linfoma en cuanto a edad, género y localización. **Resultados y Conclusiones:** De los 8098 especímenes recibidos durante ese periodo, la prevalencia de los linfomas fue del 0.17 %. La prevalencia de los linfomas no Hodgkin fue mayor con el 79 %, y el género masculino prevalece en ambos tipos de linfomas. Los linfomas aunque son raros encontrarlos en cabeza y cuello el cirujano dentista no debe descartar esa posibilidad.



INTRODUCCIÓN

Linfoma es un término general para un grupo de tumores que se originan en el sistema linfático. El linfoma resulta cuando un linfocito sufre un cambio maligno y se acumula debido a la multiplicación exagerada y/o a un fracaso en la apoptosis, interfiriendo con el desarrollo de las células sanguíneas normales y creando masas tumorales en los nódulos linfáticos o tejido linfoide.

Las distintas categorías de linfomas podrían sintetizarse en dos grandes grupos, la enfermedad de Hodgkin (EH) y el linfoma no Hodgkin (LNH), ambas producidas por cada una de las dos estirpes linfocíticas (B y T). Ambos tipos pueden presentar linfadenopatía cervical. La EH afecta principalmente a los nódulos linfáticos, se caracteriza por la presencia de las células de Reed-Sternberg, rara vez se observan en sitios extranodulares. Mientras que los linfomas no Hodgkin comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides con un espectro de comportamiento oscilante desde relativamente asintomático a altamente agresivo y potencialmente fatal. Aunque se presentan en nódulos linfáticos, a menudo los LNH se originan en sitios extranodulares, en su mayoría como linfomas de células B, siendo el tracto gastrointestinal el sitio extranódular más común debido a la presencia del Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT). La región de la cabeza y cuello es el segundo sitio extranódular más común, y la mayoría de los casos surgen en el anillo de Waldeyer, además se han reportado algunos casos en otros sitios de la cavidad bucal, como paladar y lengua, aunque son consideradas neoplasias raras, cada vez son más frecuentes en pacientes con SIDA. Aunque la mayoría son neoplasias de células B, otros tipos son vistos en sitios específicos, incluyendo linfomas de MALT en glándulas salivales, en asociación con el síndrome de Sjögren; y linfomas de células T



en el área nasofacial, produciendo la condición clínica llamada “granuloma letal de la línea media”.

En la actualidad, los linfomas representan una de las neoplasias malignas más complejas y diversas en la práctica clínica, y debido a su naturaleza maligna, su identificación rápida, diagnóstico, y tratamiento oportuno es esencial para la supervivencia del paciente, ya que la conducta clínica de estas neoplasias es diferente en cada tipo. La presentación clínica de los linfomas de la región oral varía con el sitio de origen y el tipo de neoplasia, en algunos casos se pueden confundir con lesiones periodontales, pero la mayoría de los pacientes presenta un aumento de volumen ulcerada que puede producir una notable semejanza al carcinoma de células escamosas. Es importante que el cirujano dentista pueda diagnosticar este tipo de neoplasias, por lo que también, necesitará conocer la prevalencia de cada tipo de linfoma en cuanto a edad, género y localización. De ahí la importancia de dar a conocer esta investigación.



ANTECEDENTES HISTORICOS.

"En ninguna parte en Patología hay un caos de nombres para ofuscar los conceptos claros como en el asunto de tumores linfoides". (Willis 1948)¹

La situación no ha cambiado actualmente, en parte debido a la expansión significativa del conocimiento sobre el sistema inmune y de la fisiología linfoide.¹

En 1845, Virchow describe el primer proceso hematopatológico al identificar las leucemias. Sin embargo, en 1832, Thomas Hodgkin, presentó el trabajo titulado: *"On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen, in The Medical and Surgical Society of London"*. Se trataba de un estudio clínico macroscópico de siete pacientes del Hospital Guy, en Londres; con una grave enfermedad nodal. Este trabajo permaneció ignorado hasta 1856, cuando el Dr. Wilks S., del mismo hospital describe nuevos casos con el epónimo de su antecesor. Un año antes, Corlin (1855) sugiere el término de linfadenoma, aunque se le atribuye a Wunderlich (1856).^{2,3}

En 1926, Fox, y posteriormente, Simmers en 1978, analizaron histológicamente los siete casos originales de Hodgkin, conservados en el *Gordon Museum of Guy's Hospital*. Solo tres casos correspondían realmente a la enfermedad de Hodgkin.²

En 1878 Greenfiel W. S. realiza el primer estudio histológico de la enfermedad de Hodgkin, resaltando la destrucción del patrón glandular normal, la fibrosis y la presencia de células multinucleadas. En 1898 Sternberg C. presenta un informe de treinta casos de pseudo-linfoma los cuales creía que se trataban de una forma peculiar de tuberculosis de tejido



linfoide, la descripción e ilustraciones las relaciono con la enfermedad de Hodgkin; y es su informe de la célula gigante que le otorga reconocimiento a su epónimo.^{2,3}

En 1901 Andrewes F. en un informe histológico habla de linfadenoma duro y blando, donde las ilustraciones de la variedad dura corresponden a la “esclerosis nodular”, mientras que la variedad blanda a la celularidad mixta. Y en 1902 Dorothy Reed describe las células gigantes malignas características de la enfermedad de Hodgkin en ocho casos, donde sus ilustraciones muestran una admirable configuración nuclear y nucleolar, pero no distingue la variedad dura o esclerosis nodular de la variedad blanda o celularidad mixta.^{2,3}

En 1936, Rosenthal propone que la enfermedad de Hodgkin debería dividirse en tres tipos de acuerdo a la proporción de linfocitos, células reticulares o la presencia de fibrosis. En 1947, Jackson y Parker establecieron las bases de la primera clasificación lógica de la enfermedad de Hodgkin, en su publicación *‘Hodgkin’s Disease and Allied Disorders’* divide a la enfermedad de Hodgkin en tres tipos, paragranuloma, granuloma, y sarcoma y muestra que cada uno tiene una historia natural diferente lo que permitió el establecimiento de un pronóstico según el aspecto histológico de las lesiones.^{3,4,5}

En 1952, Galea reviso 400 casos de la enfermedad de Hodgkin y cien casos de reticulosis medular linfo-reticular en el *‘Oxford Lymph Node Registry’*, dividió a la enfermedad de Hodgkin: celular, esclero-celular donde la fibrosis fue prominente y esclerótico donde hubo menor cantidad de células³



Más tarde Lukes y Butler definieron seis variantes de la enfermedad de Hodgkin, que fueron revisados en 1966 por un Comité de Nomenclatura: 1) Linfocítico 2) Histiocítico, que pueden ser nodulares o difusos; 3) Esclerosis nodular, que fue la nueva categoría importante; 4) Celularidad mixta; 5) Fibrosis difusa, donde hay fibrosis difusa, escasos linfocitos pero abundantes células Reed-Sternberg; 6) Reticular donde hay una extensión fina de fibrosis, con pocos linfocitos y numerosas células Reed-Sternberg gigantes. Sin embargo, la clasificación fue considerada muy compleja. En septiembre de 1965 se llevo acabo una conferencia sobre 'Obstaculos en el control de la enfermedad de Hodgkin' en Rye, New York, donde se recomendó una simplificación para la aplicación internacional, a la que llamaron " La clasificación de Rye", donde solo había cuatro categorías: 1) Predominio linfocítico (abarcando el tipo linfocítico y/o histiocítico, nodular y difuso de Lukes y Butler); 2) Esclerosis nodular; 3) Celularidad mixta y 4) depleción linfocítica (abarcando la fibrosis reticular y difusa de Lukes y Butler).^{3, 4, 5}

Las clasificaciones histológicas para los linfomas Hodgkin, se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad intentando dividir los diversos tipos histológicos en categorías que expresen el probable curso clínico. En 1971, Butler presento una comparación de las clasificaciones que hasta ese momento tuvieron mayor aceptación; la de Jackson y Parker, Lukes y Butler, y principalmente la de Rye.⁶ (Anexo 1)

Durante mucho tiempo fue llamada la enfermedad de Hodgkin, y se cambió oficialmente a linfoma de Hodgkin cuando la evidencia suficiente amplió que la neoplasia se origina de un linfocito.⁷



En 1994 la clasificación de *'The Revised European American Lymphoma'* de neoplasias linfoides incorpora los subtipos de la clasificación de Rye, aparentemente sin cambios, aunque también identifica una categoría provisional "rico en linfocitos".⁸

En lo que se refiere a la clasificación clínica; Vera Peters fue la primera que comprendió la necesidad de disponer de un criterio lógico y reproducible para clasificar a los pacientes con linfoma Hodgkin en estadios clínicos, y poder así efectuar estudios terapéuticos y de pronóstico comparativos. En 1950 estableció una clasificación clínica, que fue publicada con leves modificaciones en 1958; dividió la enfermedad de Hodgkin en tres estadios clínicos: I) Afectación de un solo lugar o región ganglionar; II) Afectación de dos o tres regiones ganglionares próximas (A. sin sintomatología, y B. con sintomatología); y III) Afectación de dos o más regiones ganglionares distantes entre sí. Fue la primera clasificación que toma en cuenta la extensión de la enfermedad, así como la presencia o ausencia de sintomatología general.⁴

Posteriormente, en septiembre de 1965, en la conferencia de Rye sobre 'Obstáculos en el Control de la Enfermedad de Hodgkin', también se propuso una clasificación de estadios clínicos para la enfermedad de Hodgkin y se encargó a un comité de especialistas su elaboración. Esta clasificación fue publicada por Rosemberg en 1966 y tuvo una amplia aceptación.^{3, 4, 5} (Anexo 2)

La clasificación de Rye se enfrentó a un serio inconveniente, según esta reciben idéntica consideración de fase IV un caso de enfermedad de Hodgkin primario y focal de estomago y otro caso que, tras la progresiva extensión por todos los sitios adenopáticos supra e infradiafragmáticos, invade más tarde una víscera. Tal inconveniente trataron de prevenirlo



algunos autores (por ejemplo, Peters, Hasselback y Brown) mediante la introducción de dos clasificaciones distintas, aunque superponibles, para los casos de presentación linfática y extralinfática, respectivamente. Tal clasificación ofrece a su vez el inconveniente de su complejidad.⁴

Todas estas clasificaciones fueron adoptadas por el comité encargado de actualizar la clasificación clínica de la enfermedad de Hodgkin en la reunión que tuvo lugar en Ann Arbor en junio de 1971. Actualmente es ampliamente aceptada para los linfomas Hodgkin, aunque también se ha adaptado para los linfomas no Hodgkin.^{3,4} (Anexo 3)

Por otra parte, la realización en algunos centros de salud de la laparotomía y esplenectomía como método de diagnóstico para conocer la extensión de la enfermedad hacía que la clasificación por métodos puramente clínicos resultaba menos exacta. El comité de Ann Arbor tuvo que establecer dos sistemas complementarios de clasificación: el estadio clínico y el estadio anatomopatológico.⁴ (Anexo 4)

La clasificación clínica actual de la enfermedad de Hodgkin ha superado todos los inconvenientes antes señalados, nos ofrece de modo sintético todas las posibilidades de localización, tanto linfática como extralinfática. Se consideran estructuras linfáticas: nódulos, bazo, timo, anillo de Waldeyer, apéndice y placas de Peyer. La afectación del hígado (H+) significa que la enfermedad está diseminada y, por lo tanto, en estadio IV. Las invasiones pulmonar y ósea podrán ser localizadas o diseminadas, según los datos radiológicos o la biopsia de la médula ósea. Cada estadio se subdividirá en A y B, según la ausencia o presencia de síntomas generales, entre los que se incluyen: a) pérdida inexplicable de peso, superior al 10 %, en los últimos 6 meses; b) fiebre inespecífica, y c) sudoración nocturna.³



Fue aproximadamente 40 años después de su descubrimiento por Hodgkin, que el concepto de linfoma (originalmente llamado linfosarcoma), se propuso como una diferente entidad a la de la enfermedad de Hodgkin, por Virchow, Cohnheim, y Billroth, tres grandes médicos de finales del siglo XIX.⁷

En 1864, Virchow introduce el nombre de linfosarcoma para las condiciones no leucémicas, pero no solo incluía dentro de este término los sarcomas de tejido linfoide, si no también la enfermedad de Hodgkin y otras condiciones patológicas. En 1865, Cohnheim M. describe la “pseudo-leucemia”, en que las características histológicas fueron idénticas con las de la leucemia pero sin leucocitosis. Y en 1871, Billroth propone el termino “Linfoma maligno” para un grupo de condiciones linfoides, aunque fue difícil para definir patológicamente o clínicamente.^{2, 3}

En 1893, Kundrat habla de linfosarcomatosis, y sugiere que el término de linfosarcoma no debe usarse en el sentido amplio como lo adoptado Virchow y lo limita a los sarcomas que afectan a las células linfoides.^{2, 3}

Todos estos eran nombres genéricos, en los que se intentaba envolver las manifestaciones sanguíneas y viscerales de estos procesos patológicos.²

En 1924, Aschoff presento un informe compresivo del sistema retículo endotelial, y en 1925, Schnittenhelm y Epstein propusieron el término colectivo de retículo-endoteliosis para incluir los desordenes recolectados, leucemia monolítica, enfermedad de Hodgkin y micosis fungoide.³

A partir de entonces se empiezan a reconocer entidades tumorales originadas en los nódulos linfáticos:



En América, en 1925, Brill, Baehr y Rosenthal describen una nueva entidad patológica a la que llamaron “Esplenomegalia linfática hiperplásica” pensando en una condición relativamente benigna, pero en su siguiente informe en 1927, como algunos casos sufrieron cambios sarcomatosos, consideraron a los casos iniciales como condiciones malignas y los renombraron como “linfoblastoma folicular”.^{2, 3}

En Europa, en 1928, Oberling propone el término colectivo “reticulosarcoma” para este tipo de neoplasias, que pueden considerarse para indicar su particular citología, y los dividió en los tipos diferenciado e indiferenciado. En 1930, Roulet describe una serie de casos de neoplasias malignas de nódulos linfáticos que fueron diferentes al linfosarcoma, a los que llamo “retotelsarcoma” en lugar de sarcoma retículo-endotelial, debido a que no derivan del revestimiento del seno (células marginales) sino de células acompañadas de fibras de reticulina, que Rössle propone que deberían llamarse “retotelium”. El informe de Roulet fue criticado y el concepto de retotelsarcoma no obtuvo popularidad.^{2, 3}

En 1928, Tschistowitch y Bykowa propusieron una clasificación de desordenes de los órganos linfo-hematopoyéticos abarcando hiperplasias e infecciones, enfermedad de Gaucher, leucemia, mieloma, enfermedad de Hodgkin y linfosarcoma, subdivididos en primera instancia si involucran el parénquima o el estroma. Sugieren que el término “reticulosis” puede usarse como un término genérico para estas condiciones. El término “reticulosis” fue introducido por primera vez por Letterer en 1924, en su descripción de un niño con reticulosis aguda de la infancia.³

En 1938 Robb Smith escribe un informe sobre la clasificación de las linfadenopatías bajo el título de “Reticulosis y Reticulosarcoma”: una clasificación histológica con una clara distinción entre las condiciones



reactivas, las hiperplásicas progresivas o linfoproliferativas (reticulosis) y las sarcomatosas (reticulosarcoma), los términos son usados en sentido colectivo, con adjetivos calificativos relacionados con las células predominantes involucradas en cada condición descrita. En 1942, Gall y Mallory reportaron más de 600 casos de linfomas a los que clasificaron como linfocítico, linfoblástico, célula madre, clasmatócítico, linfoma de Hodgkin y sarcoma de Hodgkin.³

En 1948, Custer y Bernhard enfatizaron el uso del término "linfoma" y "linfoma maligno" para abarcar una variedad de desórdenes de nódulos linfáticos algunos de grave pronóstico, otros crónicos y relativamente benignos.³

Desde entonces aparecieron una gran cantidad de sistemas de clasificación con diferentes enfoques, algunos autores utilizan criterios estrictamente morfológicos; otros emplean criterios morfológicos combinados con datos funcionales. Ninguna ha sido satisfactoria y en realidad solo pocas tuvieron aceptación universal.⁶

En 1956, Rappaport, Winter y Hicks estudiaron un grupo de 253 casos de linfoma folicular de *'The Armed Forces Institute of Pathology'* como sentían que había confusión entre la hiperplasia folicular y la condición linfomatosa, enfatizaron las diferencias morfológicas entre el folículo reactivo y el nodular, dividiendo sus casos foliculares en cinco tipos citológicos: tipo I, linfocítico bien diferenciado (célula pequeña hendida); Tipo II, linfocítico pobremente diferenciado (linfoblástico); Tipo III, mixto linfocítico y células reticulares (células hendidas y no hendidas, pequeñas y grandes); tipo IV células reticulares (células grandes hendidas y no hendidas; y tipo VI Hodgkin. Este estudio representó un intento por integrar el linfoma maligno de tipo folicular en las clasificaciones histológicas de linfomas malignos



generalmente aceptadas, agregando el término “nódular” o “folicular” siempre que parezca indicado de acuerdo al patrón histológico, esto dio base a la clasificación de “Rappaport”.^{3,9} (Anexo 5)

En 1958, el doctor Dennis Burkitt describió un tipo de linfoma maligno que afectaba particularmente los maxilares, en niños nativos de Kampala, Uganda, en África Oriental Central; y se comprobó que constituía alrededor del 50% de los tumores malignos en los niños africanos.⁶

En 1962, Eduard Gall y Henry Rappaport presentaron una clasificación muy similar a la de “Rappaport, Winter y Hicks, pero su terminología fue muy compleja, por ejemplo lo que Robb-Smith llamo reticulosis folicular linfoide, fue designado como linfoma maligno, folicular, linfocítico pobremente diferenciado, (linfoma folicular tipo II). En 1963 Rappaport concluyó el fascículo sobre tumores del sistema hematopoyetico en el Atlas de Patología Tumoral del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos, Aunque este trabajo no fue publicado hasta 1966.³

En 1964, Lukes R. presentó una clasificación similar a la de Gall y Rappaport y hace una comparación con la clasificación probablemente más antigua, la de Custer y Bernhard. Aunque la primera clasificación ampliamente aceptada por los médicos y patólogos fue propuesta por Gall y Rappaport, publicada en 1966, y modificada en 1978.^{5,6} (Anexo 6)

La *clasificación de Rappaport* de 1978 se basa en dos criterios: 1) las características citológicas de las células linfomatosas, con particular referencia a volumen y forma de los núcleos, y 2) la separación de los linfomas en dos tipos –una forma nodular; en la cual las células se acumulan constituyendo nódulos identificables dentro de los nódulos linfáticos,



resultado de intenso crecimiento de las células dentro de los centros germinativos de los folículos linfáticos ganglionares. –Y una forma difusa; en la cual las células crecen excesivamente y borran por completo la arquitectura fundamental; y la distinción entre corteza y médula y la morfología sinusoides, quedan totalmente enmascarados.⁵ (Anexo 7)

En Octubre de 1967, en una conferencia internacional sobre leucemia y linfoma en Ann Arbor, se discutió la ‘Asociación de las neoplasias linfoides malignas y las funciones inmunológicas’, donde Robert Good y Joanne Finstad, presentaron la idea de la relación de las células B y T con las neoplasias linfoides malignas; y Dameshek integro estas observaciones en su idea sobre la transformación de los linfocitos en la estimulación antigénica a formas “blásticas”, en los desordenes inmuno-proliferativos; y sugirió que las neoplasias linfoides pueden ser consideradas como crecimientos aberrantes de las células que componen el sistema inmunológico. En esta conferencia fue la primera vez que se uso el termino “Linfoma no Hodgkin”.³

En marzo de 1972, Lennert, en su clasificación ‘Tradicional’ de los linfomas los divide en: 1) Reticulosarcoma; 2) Linfosarcoma dividido en linfocítico y linfoblástico (incluyendo el linfoma de Burkitt); 3) Germinoblástico (linfoma folicular) que puede evolucionar en un sarcoma germinoblástico; cada uno de los tumores fue subdividido en si estaba o no asociado a un cuadro sanguíneo leucémico.³

En enero de 1973, en Chicago se llevo a cabo un seminario sobre la clasificación de los linfomas no Hodgkin, donde Lukes presentó una nueva forma de linfoma maligno, la cual llamo ‘linfoma maligno linfocítico enroscado’ que se presentó en un niño asociado con una masa mediastinal, la principal característica fue el patrón nuclear por lo que pensó que el tumor era de



origen de células T; el trabajo fue realizado en colaboración con Maurice Barcos, pero no fue hasta 1974 que se presentó formalmente.³

En 1974, Lennert habló sobre 'un nuevo criterio para la clasificación de linfomas malignos'. Discutió la leucemia linfática crónica, el linfoma folicular, el linfoma linfocítico y los inmunocitomas linfoplasmacitoides; usó métodos específicos de histoquímica, inmunquímica, y microscopio electrónico en una serie de tumores malignos que él consideró conforme a su morfología, sarcoma de células reticulares o linfoma histiocítico maligno y encontró que la mayoría de estos casos tenían características de sarcomas inmunoblásticos o plasmablastos de origen de células B o no derivaban de células reticulares o histiocitos.³

En marzo de 1974, la Academia Internacional de Patología, llevó a cabo una reunión en San Francisco, donde el extenso curso fue designado a la 'Función, reacciones y neoplasias del Sistema Reticulo-endotelial' en donde Dorfman presentó una "Clasificación de Trabajo", que se describe como una composición entre las clasificaciones de Rappaport de y Lukes y la clasificación propuesta por Farrer-Brown en la reunión de Chicago de 1973, pero no indicaba el contenido de las diversas categorías ni el carácter morfológico de las células. Le siguió Rappaport en que el eje principal era la naturaleza folicular o difusa de la proliferación; mientras que las cinco categorías difusas de Rappaport fueron incrementadas a nueve y había disposición para un linfoma compuesto y si presentaba esclerosis o no.^{3, 9} (Anexo 8)

Dos meses después Bennett, Farrer-Brown et al (1974), publicaron una clasificación similar a la de Dorfman, aunque no hay detalles o características de las diversas categorías, la principal diferencia está en que



el eje principal determinaba sí el tumor era de bajo o alto grado de malignidad.^{3,9} (Anexo 9)

En los años 70 hubo una profusión de clasificaciones basadas en los nuevos conceptos inmunológicos; la base para muchos de estos sistemas ha sido la semejanza morfológica e inmunológica de las células neoplásicas con sus contrapartes linfocítico no neoplásicos, y otras clasificaciones se han modificado basándose en contribuciones variables de morfología celular, inmunología y conducta clínica; solo las clasificaciones de Lukes y Collins, usada en los Estados Unidos; y la de Lennert y colaboradores, a veces llamada clasificación de Keil, usada en Europa tuvieron alguna repercusión. Sin embargo, oncólogos clínicos y otros especialistas en los Estados Unidos insistieron en seguir usando la clasificación de Rappaport de 1978, debido a su simplicidad y relevancia clínica.^{2, 3, 9, 10}

En 1975, Lukes y Collins propusieron una clasificación basada en el linaje de célula B o T de los linfocitos neoplásicos, además emplea “marcadores celulares” para identificar las células B, células T e histiocitos; usaron el adjetivo funcional, no en el sentido en que la clasificación reflejaba la actividad funcional de las células neoplásicas, sino con la posibilidad de una identificación morfológica de las células malignas que fueran las contrapartes de los linfocitos B y T en varias fases de desarrollo. Esta clasificación propone que los linfomas se desarrollan por un bloqueo o por una “desrepresión” en la transformación de las células T o de las células B. Según estos autores en los centros germinativos pueden identificarse cuatro etapas distintivas en el proceso de germinación del linfocito B transformándose en inmunoblasto. Estas etapas incluyen: 1) *células pequeñas hendidas*, 2) *células grandes hendidas*, 3) *células pequeñas no hendidas* y 4) *células grandes no hendidas*.^{3, 5, 10} (Anexo 10)



La clasificación de Kiel surgió de la siguiente manera: después de un simposio en Londres, un grupo de patólogos europeos fueron solicitados para trabajar sobre una nueva clasificación y terminología, y así fue fundada “*The European Lymphoma Club*”, los miembros se reunieron en Keil, en mayo de 1974, considerando el boceto preparado por Lennert, donde divide los linfomas en bajo y alto grado de malignidad, esta clasificación fue comparable con la de Rappaport de 1966 pero incorporando las nuevas ideas sobre inmunocitología y topografía de Robb-Smith; los miembros aprobaron estos principios, pero corrigieron la terminología y su versión fue aceptada en una asamblea en Ámsterdam el 7 de julio de 1974. Lennert y sus colegas presentaron la clasificación de Kiel, con excelentes ilustraciones y descripciones de los tipos celulares, en el Congreso Internacional de Hematología en Londres en 1975. En contraste con la clasificación de Lennert modificada en 1978, la clasificación de Kiel no acepta los términos de célula B y T en su nomenclatura.³ (Anexo 11)

La clasificación de Lennert y Keil, introduce los términos “germinocito” y “germinoblasto” para describir las células foliculares centrales denominadas por Lukes y Collins células hendidas y células no hendidas respectivamente. Dada la posible confusión con neoplasias de células germinativas surgidas en las gónadas, más tarde adoptaron los términos “centrocito” y “centroblasto” para tales células. Aunque no se ha intentado clasificar el origen funcional de las células del linfoma como células B o T, se admite el concepto de las células del centro foliculares y la formación de inmunoblastos. Posteriormente cuando se actualiza en 1988, *The European Lymphoma Club*, introduce la idea de clasificarlos en términos de agresividad clínica, también enlista las neoplasias de origen de célula B por separado de las neoplasias de célula de T.^{5, 8, 9} (Anexo 12 y 13)



En 1976, La Organización Mundial de la Salud, presenta una clasificación de enfermedades neoplásicas de tejido linfóide y hematopoyético, donde la primera división la hace en enfermedades sistémicas, que abarca las leucemias y condiciones semejantes, y la segunda en neoplasias linfoides incluyendo la enfermedad de Hodgkin. Las ilustraciones fueron excelentes y había una breve descripción de cada condición nombrada, pero la información histológica de los tipos celulares individuales era bastante inapropiada.³ (Anexo 14)

En junio de 1979 y enero de 1980, por medio del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos, se llevaron a cabo dos reuniones en Stanford, California; donde los patólogos recomendaron la introducción de una *'Working Formulation of non-Hodgkin's Lymphoma for Clinical Usage'*; en estas reuniones se discutieron los principios de la investigación y los detalles del análisis, ambos desde el punto de vista de la relación de las manifestaciones clínicas y pronóstico, integrando conceptos y términos de varias clasificaciones; así como su interrelación, el grado de reproducibilidad. El eje principal fue el pronóstico, dividido en condiciones de bajo, intermedio y alto grado de malignidad que fueron clasificados de acuerdo a los criterios morfológicos.^{3,9} (Anexo 15)

En 1982 el reporte y recomendaciones derivados del estudio del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos, guió hacia una propuesta de una *"working formulation for international used"*, que fue muy útil en la resolución de controversias y permitió mejorar la traslación entre las diferentes clasificaciones usadas. Este proyecto intentó crear un lenguaje común para las entidades de los diversos esquemas, sin embargo, no pudo alcanzar su objetivo principalmente porque las entidades en un esquema no siempre aparecían en otros esquemas, y viceversa. Por esta razón muchos patólogos continuaron usando uno de los primeros esquemas, y la



clasificación de Keil de 1988 llegó a ser ampliamente usada, particularmente en Europa.^{1, 8}

“*The Whorokin Formulation*” de 1982, se basa en la colocación de los linfomas en grupos de pronóstico de acuerdo a los patrones morfológicos de la neoplasia y la histología de las células neoplásicas; estrechamente semejante a la clasificación de Rappaport, que se había modificado a través de los años antes de 1982. Fue usada como la clasificación básica en muchas instituciones en Norte América porque fue de fácil entendimiento para los centros médicos, y muy útil clínicamente en la predicción de supervivencia y pronóstico. Sin embargo desde su introducción fue criticada por su base inmunológica pobre, su agrupación simultánea de enfermedades heterogéneas y su omisión de un número importante de subtipos de linfomas.^{1, 10} (Anexo 16)

La mayoría de estas clasificaciones, han sido basadas principalmente en lesiones surgidas en nódulos linfáticos; su aplicación para los linfomas extralinfáticos ha sido más problemática, ya que un número de entidades que surgen en estos sitios no tienen contrapartes nodulares obvias y no han encontrado su lugar en los esquemas actuales.¹⁰

En septiembre de 1994, apareció otra clasificación que intentaba corregir las deficiencias advertidas en la ‘*Working Formulation*’ y que se denominó “*The Revised European American Lymphoma*” (REAL), propuesta por Nancy Harris y 18 de sus colegas patólogos, llamados ‘*the International Lymphoma Study Group*’ (ILSG), divide los linfomas en grupos de células B y T basándose en las manifestaciones clínicas, la morfología, el inmunofenotipo y el genotipo. Comprende a las leucemias linfocíticas, los linfomas no Hodgkin y las neoplasias de células plasmáticas; con ello se suprime la antigua división de las neoplasias linfoides. Además, incluye un



número de entidades que surgen en sitios extralinfáticos, y describe diversas entidades clínicas reconocidas en los recientes años. Un ejemplo de una importante nueva entidad clínica reconocida es el linfoma de célula B de bajo grado de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT); que Isaacson and Writght describieron por primera vez en 1983, al encontrar un linfoma en el tracto gastrointestinal y que recapitula las características del tejido linfoide asociado a mucosas. Estas características fueron descritas más tarde en un número de linfomas surgidos en otros sitios, incluyendo la tiroides, timo, glándula salival, anillo de Waldeyer, conjuntiva, riñón y pulmón.^{1, 5, 9, 10, 11} (Anexo 17)

El doctor Harris y sus colegas más que una revisión de avances, metodologías y conocimientos en este dinámico campo, proponen una nueva clasificación y terminología, lo que representa una iniciativa que debería resolver muchos desacuerdos que han complicado la nomenclatura y la identificación de los linfomas en el pasado. Sin embargo, ha recibido algunas críticas por la falta de correlación clínica y por su firme confianza en el inmunofenotipo para clasificar las entidades. Para los hematólogos europeos la clasificación REAL fue contemplada como una expansión de la clasificación de Keil; pero para los Estados Unidos tenía el efecto de Caballo de Troya, permitiendo la actualización de la clasificación de Keil para penetrar en el protegido mundo de la hematología y hematopatología.^{1, 8, 9, 10}

En 1995, el Dr. L. H. Sobin, quien fue responsable de la clasificación de neoplasias de la WHO, propuso al doctor Elaine Jaffe, uno de los miembros del ILSG, publicar un “blue book” sobre la clasificación de neoplasias hematopoyéticas. Para obtener una mayor aceptación, se decidió que esta clasificación debería ser desarrollada por ambas Sociedades: la Sociedad Americana de Hematopatología y la Asociación Europea de Patólogos. El proyecto involucro 10 comités, apoyados por patólogos y



hematólogos. Cada grupo trabajó en un tipo de neoplasia hematopoyética o linfática, y de esta forma proponer una clasificación que abarcara todas las entidades. Se realizaron diferentes reuniones generales, permitieron a los diez grupos discutir los resultados. Se prepararon publicaciones preliminares para adquirir una lista de entidades para incluirse en la clasificación futura (Jaffe et al. 1998, 1999; Harris et al. 1999).^{4, 9, 11}

Para asegurar que la clasificación sea útil a médicos, se formó un Comité Asesor Clínico de hematólogos internacionales y oncólogos y en noviembre de 1997 se celebró una reunión en Airlie House, Virginia, para presentar la clasificación a médicos. Entre otras cosas, se concluyó que la agrupación clínica de neoplasias linfoides no era necesaria ni deseable, ya que el tratamiento del paciente es determinado por el tipo específico de linfoma.^{9, 12, 13}

Una última reunión fue organizada en el 2000, en Lyon (Francia), en 'the International Agency Research Cancer' (IARC), para discutir los puntos finales. El libro se publicó entonces en la nueva serie organizada por la IARC en Lyon, bajo la dirección del Dr. Kleihues y ha estado disponible desde finales del 2001.⁹

La clasificación de la WHO de neoplasias hematológicas propone clasificar estas neoplasias de acuerdo al linaje en: neoplasias meloides, neoplasias linfoides, neoplasias histiocíticas y desórdenes de células mastocíticas. Dentro de cada categoría, se definen distintas enfermedades según una combinación de morfología, inmunofenotipo, rasgos genéticos, y características clínicas.^{12, 13, 14}

La WHO adoptó la clasificación de "*The Revised European American Lymphoma*" (REAL) de neoplasias linfoides, publicada en 1994 por "the



International Lymphoma Study Group”, como la clasificación de las neoplasias linfoides, con cambios mínimos basados en la información disponible recientemente. Al parecer no se incluyen nuevas entidades; sin embargo, la clasificación de la WHO (2001) incluye algunos de los desordenes que son considerados como provisionales en la clasificación REAL; además subdivide algunas entidades de la clasificación REAL.^{4, 12, 14} (Anexo 18)

La clasificación propuesta por la WHO reconoce tres categorías principales: neoplasias de células B, neoplasias de células T/NK, y la enfermedad de Hodgkin. Las neoplasias de células B y T son agrupadas en neoplasias de células precursoras (linfomas linfoblásticos), o neoplasias linfoblásticas, y neoplasias de células B y T maduras (periféricas). Las neoplasias de células B y T maduras se agrupan según sus manifestaciones clínicas principales en: enfermedad diseminada (leucémica), extranodal, y nodal. La enfermedad de Hodgkin, ahora apropiadamente llamada linfoma de Hodgkin, comprende: el linfoma de Hodgkin difuso de predominio linfocítico, y los linfomas de Hodgkin clásicos de esclerosis nodular, celularidad mixta, y depleción linfocítica y el subtipo rico en linfocitos.^{12, 13, 14}

Así mismo, la WHO ha aplicado los principios de la Clasificación REAL para clasificar las neoplasias mieloides e histiocíticas, donde se reconocen distintas entidades definidas por una combinación de morfología y anomalías citogenéticas.¹²

La Clasificación europeo-americana de Neoplasias linfoides (REAL) se ha validado por un estudio multi-institucional, y los datos de este proyecto mostraron que ambas clasificaciones se consideran reproducibles y clínicamente aceptables. Casos que no encajan en alguna de estas entidades definidas son llamadas “inclasificables”.¹³



LINFOMAS DE CABEZA Y CUELLO

Los linfomas son neoplasias que se inician por la transformación maligna de un linfocito en el sistema linfático. El prefijo “linfa -” indica su origen en el cambio maligno del linfocito y el sufijo “oma” se deriva del vocablo griego que significa “tumor”.⁷

Los linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin, resultan de una lesión adquirida en el ADN de un linfocito. El cambio o mutación del ADN en un linfocito produce una transformación maligna. Esta mutación resulta en un crecimiento incontrolable y excesivo del linfocito, debido a un fracaso en la apoptosis, interfiriendo con el desarrollo de las células sanguíneas normales y creando masas tumorales en los nodos linfáticos y otros sitios.⁷

Se inician en los nódulos linfáticos o cúmulos de tejido linfático en órganos como el estómago o intestinos; en algunos casos pueden involucrar la médula ósea y la sangre, creando un cuadro similar a la leucemia, y viceversa, las leucemias linfocíticas se originan, y son más predominantes en la médula ósea y se diseminan dentro de la sangre, en ocasiones involucran los nódulos linfáticos originando linfomas.⁷

INCIDENCIA

El cáncer es el mayor problema de salud pública mundial, las estadísticas nacionales sobre incidencia y mortalidad por cáncer permiten señalar las probabilidades que tiene un individuo para desarrollar cáncer.

Entre 1975 y 1990 hubo un aumento del 37% en los casos de cáncer con un índice del 2.1% por año. En 1996, más de 10 millones de personas se diagnosticaron con cáncer, y por lo menos 6 millones de personas murieron a



causa de la enfermedad. Estos casos fueron divididos equitativamente entre los países industrializados y los países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (WHO) estima que estas cifras se habrán duplicado para el año 2020 con 20 millones de nuevos casos y 12 millones de muertes por cáncer. En la actualidad, el cáncer corresponde a un décimo de todas las muertes en los países en vías de desarrollo.¹⁵

En México, la tasa de mortalidad por neoplasias malignas ha aumentado de 26.1 por 100,000 habitantes en 1955 a 52.6 por 100,000 habitantes en 1995, considerando que la tasa de mortalidad total tendió a disminuir. La tasa de mortalidad por neoplasias malignas en niños menores de 15 años incremento de 1980 a 1995 por 20.3 %.¹⁶

Informes de la Sociedad Americana del Cáncer indican un incremento en el número total de casos de linfomas malignos, con una incidencia de 10.6/100,000 para los hombres y de 5.54/100,000 para las mujeres por los años entre 1990 y 1992. En 1998, dentro de la incidencia y mortalidad del cáncer según la localización y género; las leucemias y linfomas ocupan alrededor del 6.7% en las mujeres y el 8.1% en los hombres. Aunque la mayoría de los estudios son realizados en Estados Unidos, se pueden tomar como referencia para distintas partes del mundo, tomando en cuenta que pueden existir diferencias en cuando a la incidencia y a las tasas de mortalidad de cada una de las formas de cáncer.^{5,9} (Anexo 19).

En el 2001, se estimaron aproximadamente 7400 nuevos casos de linfomas Hodgkin y aproximadamente 56 200 nuevos casos de linfomas no Hodgkin, en los Estados Unidos. En 1982 se describió por primera vez en asociación con la infección de VIH, desde entonces, la incidencia de linfomas en individuos infectados con VIH ha contribuido al aumento en la incidencia del linfoma, que es entre 50 a 100 veces la proporción de incidencia



esperada en los individuos no infectados. Se ha observado que el LNH se presenta en 77% de los pacientes con SIDA y el LH en 23%.^{7, 10, 17}

La enfermedad de Hodgkin tiene un modelo de riesgo relativamente bajo; representa al rededor del 8% de todos los linfomas. La enfermedad tiene una curva de incidencia bimodal con una máxima de 5 a 6 casos por 100,000 personas de 20 años de edad. La proporción desciende a menos de la mitad en la edad madura y presenta una segunda máxima después de la 5ª década de vida. En relación al género afecta más a hombres (2:1), aunque llega a presentarse por igual en la primera y segunda década de vida.^{4, 7, 18, 19}

Este modelo difiere entre los grupos étnicos, por ejemplo, la enfermedad ocurre más frecuentemente en los individuos más jóvenes (10-40 años) de descendencia europea que aquéllos de africanos, asiáticos, o hispanos.⁷

En 1998, el Instituto Mexicano del Seguro Social realizó un estudio retrospectivo de niños con linfomas, donde se observó que en 1991 la incidencia para el linfoma Hodgkin fue de 6.12 y 3.7 para el linfoma no Hodgkin. La incidencia máxima promedio se encontró en niños de 5-9 años de edad para el linfoma Hodgkin, y en grupos de 1-4 y 5-9 para los linfomas no Hodgkin. La incidencia fue mayor entre los niños en ambos tipos de linfomas, pero la relación género masculino-femenino fue mucho mayor en el linfoma Hodgkin.²⁰

En México, en el 2002, se evaluó el uso de biopsia de medula ósea en 91 pacientes con Linfoma Hodgkin, La edad promedio fue de 29 años con un rango de 4 a 87 años), 59 (64.83 %) fueron de sexo masculino, y el subtipo que más se presentó fue de esclerosis nodular (45%).²¹



El linfoma de Hodgkin en la región de cabeza y cuello afecta de manera más frecuente los nódulos linfáticos, la afectación extraganglionar es infrecuente y, rara vez afecta la cavidad bucal, clínicamente las lesiones bucales forman aumentos de volumen indefinidos en tejidos blandos y no se distinguen del LNH. Puede estar asociado con la infección de VIH y entonces también afecta la cavidad bucal, pero se considera menos frecuente que el LNH.²²

La incidencia de los linfomas no Hodgkin aumenta con la edad; aproximadamente 4 casos por 100,000 personas ocurren en individuos de 20 años de edad. La proporción aumenta a 40 casos por 100,000 personas de 60 años y por encima de 80 casos por 100,000 personas después de los 75 años. Muestra una ligera predilección por el género masculino.⁷

La tasa de incidencia para todos los linfomas no Hodgkin varía de menos de 2/100,000 por año en Tailandia, a casi 10/100,000 por año en personas blancas en los Estados Unidos. En Europa, también pueden encontrarse diferencias; por ejemplo, la incidencia es dos veces menor en Eslovaquia (4/100,000) que en los Países bajos (8/100,000).⁹

“The Lymphoma Study Group of Japanese Pathologist”, reviso 3,194 linfomas, comparando estos datos con los de un área endémica HTLV1 (Isla de Kyushu). Se observó que los linfomas de célula T son, en general, mucho más frecuente que en otros países del mundo, debido principalmente a las áreas endémicas de HTLV1. En las áreas endémicas, la frecuencia de linfomas de células T aumento más del 40% (Entre el 10 y 15 % en Europa y Estados Unidos).⁹

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM), en 1992 se diagnosticaron 2,781 casos nuevos de LNH, lo que



representa el 4.4 % de todas las neoplasias malignas; su frecuencia es elevada en la primera década de vida, representando el 7.4 % de todos los canceres, disminuyendo progresivamente hasta llegar al 3.7 % en la tercera década de vida, para posteriormente incrementar su frecuencia alcanzando un pico máximo de 9.9 % en la 7ª década de vida. Por otro lado, de acuerdo a este registro, los LNH ocupan el tercer lugar como causa de muerte (5-6 % del total de defunciones).²³

Los valores de frecuencia, en particular para los linfomas nodales reportados en diferentes países o continentes, no solo indican que hay diferencias considerables en la tasa de incidencia, sino también variaciones en la práctica clínica, por ejemplo el uso de auxiliares de diagnóstico, por ejemplo las biopsias en casos de leucemia linfocítica aguda y crónica en Alemania mientras en otros países casos similares son diagnosticados solo con base en frotis de sangre y médula ósea.⁹

Durante varias décadas pasadas, la mayoría de los valores de incidencia y frecuencia se basaba en linfomas nodales. Solo durante los últimos 15 años ha llegado a ser claro que los linfomas extranodales son, en parte, entidades clínico-patológicas que tienen su propia biología.^{9, 10}

En la mayoría de los países, el porcentaje de todos los LNH de origen extranodal es alrededor del 25 - 35 %, y la curva edad-incidencia de cada sitio es similar al de los linfomas nodales. Los sitios que afectan con mayor frecuencia son el tracto gastrointestinal; principalmente linfomas de células B de bajo grado de tipo MALT. En el occidente, estos ocurren más en el estómago, pero en el medio oriente es más común en el intestino.^{9, 10, 24}

La región de la cabeza y cuello es el segundo sitio más común de LNH extranodales, y son más frecuentes en pacientes infectados con VIH (59%)



que pacientes no infectados (33%). El anillo de Waldeyer, una banda de tejido linfoide que rodea la orofarige, es la zona más afectada; de todos los pacientes con LNH, alrededor del 5-10 % se presenta en el anillo de Waldeyer como sitio primario, y esto corresponde a más de la mitad de todos los linfomas extranodales primarios de cabeza y cuello.^{17, 22, 25} (Anexo 20)

En 1997 se realizó en la Universidad de Arkansas, un estudio retrospectivo de 98 pacientes con LNH extranodulares en cabeza y cuello, basándose en la clasificación de la *Working Formulation*; encontraron que el sitio más común de la enfermedad dentro del área de cabeza y cuello es el anillo de Waldeyer (36%), distribuidos entre la nasofaringe (16%), tonsila (12%) y base de lengua (8%) seguido por el tracto sinonasal (25%). Alrededor del 50% de los pacientes estaban asociados con enfermedad nodal, y solo el 20% presentaron síntomas sistémicos B.²⁶

En el 2000 se realizó un estudio retrospectivo en el sureste de Taiwan, de acuerdo a la clasificación REAL. De 205 casos, 197 (96.1%) fueron LNH y solo 8 (3.9%) fueron LH. De todos los LNH, 161 (81.7%) fueron de linaje de célula B y 36 (18.3%) fueron de linaje de célula T/NK. De los LNH el subtipo más común fue el linfoma de células B grandes difuso (47.2%), y los sitios más comunes donde se presentó fueron, nódulos linfáticos (18.8%), el tracto gastrointestinal (11.2%), el anillo de Waldeyer (6.1%) y hueso (3.6%). El linfoma de la zona marginal extranodal se presentó en 38 casos (19.3% de LNH), 25 se presentaron en el tracto gastrointestinal, seguido por la región orbital (4 casos), glándulas salivales (3 casos), y tiroides (3 casos). De los 36 casos de linfomas de linaje de célula T/NK, 17 (8.6% de LNH) fueron linfomas de célula T periférico inespecífico, 8 (4.1% de LNH) casos fueron linfomas de células T/NK (linfoma angiocéntrico) que fueron localizados en la cavidad nasal.²⁷



En el 2001, en Saudi Arabia se realizó un estudio retrospectivo de 130 pacientes con linfomas no Hodgkin localizado en el anillo de Waldeyer, en una sola institución durante 18 años. La edad promedio fue de 55 años y la relación del género masculino-femenino fue de 1.5:1. 58% se presentó en las tonsilas primarias, 35 % en la nasofaringe y 7% en la base de la lengua. La mayoría de los pacientes (84%) fueron linfomas no Hodgkin de célula B grande difusa.²⁵

LINFOMA HODGKIN

Descrita en 1832 por Tomas Hodgkin, es una entidad neoplásica de las células que normalmente existen en el tejido linfoide y que afectan los órganos del sistema inmunológico (neoplasia maligna linforreticular).²³

La Enfermedad de Hodgkin con frecuencia involucra los nódulos linfáticos cervicales. En algunos casos se puede presentar como una masa muy voluminosa del nódulo linfático fundido unilateral o bilateral, que da al paciente la apariencia llamada de 'cuello de toro'. En otros casos el paciente puede presentar aumento de los nódulos linfáticos pero discreto dando una apariencia característica.^{22, 28} (Anexo 21)

La forma clínica más frecuente de inicio es la cervical monoregional, principalmente cervicales inferiores y/o supraclaviculares, que a la exploración son indoloras, móviles y elásticas. De ahí se produce la diseminación a los nódulos linfáticos vecinos y a distancia. Con excepción de las amígdalas, los tejidos bucales son poco afectados, pero existen casos reportados en los que se presenta en tejidos blandos de la boca e incluso en la mandíbula o el maxilar. En ocasiones, las manifestaciones bucales pueden corresponder al sitio primario y único, pero en otros casos puede apreciarse



de manera contigua linfadenopatía cervical relacionada o enfermedad diseminada.^{18, 29, 30}

El diagnóstico histopatológico de los LH depende en la identificación de las células neoplásicas características (células de Reed Sternberg y sus variantes) en contraste con el propio fondo celular. El fondo es de considerable importancia, debido a que células parecidas a las de Reed Sternberg pueden verse en proliferaciones linfoides reactivas además del LH (Ej. mononucleosis infecciosa). En la evaluación del LH hay tres elementos que deben considerarse: Las células neoplásicas (células de Reed Sternberg y sus variantes), las células inflamatorias reactivas (incluyendo linfocitos, granulocitos, fibroblastos y células plasmáticas) y el estroma.^{19, 28}

Las célula Reed Sternberg clásica es una célula gigante (alrededor de 60 a 80 μm ; un linfocito normal es de 12 a 16 μm) con un núcleo bi o multilobulado, con un nucleolo eosinofílico grande rodeado por una zona clara y una prominente membrana nuclear. Tienen una apariencia de imagen de espejo y a menudo se dice que semeja los ojos de un búho. El citoplasma es eosinofílico, este tipo de células ha sido requerido para el diagnóstico inicial de LH.^{5, 28} (Anexo 22)

Las variantes neoplásicas incluyen las siguientes:

- *La célula de Hodgking*, que es mononuclear pero se parece a la célula de Reed Sternberg con su núcleo grande. (Anexo 23)

- *Células Lacunares*, que son multilobuladas con citoplasma y nucleolos abundantes que son menos notables que aquellos en la célula de Reed Sternberg. Parecen estar en espacios o "lagunas", que son



consecuencia de la fijación con formalina, su apariencia puede variar dependiendo del fondo. (Anexo 24)

➤ *Células linfocítica e histiocítica*, que tienen un núcleo enroscado, multilobulado; un nucleolo pequeño situado en la periferia; y no tienen halo perinuclear. Son llamadas células “popcorn” debido a esta apariencia. (Anexo 25)

Mientras que las células Reed Sternberg y las células Hodgkin parecen ser totalmente neoplásicas, las células lacunares y las células linfocítica e histiocítica pueden representar células transformadas o aberrantes que tienen el potencial de transformarse en células de Reed Sternberg neoplásicas. En general, cuanto mayor es el número de estas células, peor es el pronóstico.^{18, 28}

La clasificación histológica es la siguiente:

Predominio linfocítico: tiene una incidencia de 2 a 6.5 %. En esta variedad se observan pocas células de Reed Sternberg, y algunas variantes de ella conocidas como células de Hodgkin, linfocitos maduros y se conserva la disposición nodular normal del nódulo linfático. Constituye el grupo de mejor pronóstico. Son CD 20+, CD45+, CD15- y CD30-.^{11, 23}

Esclerosis nodular: Tiene una incidencia del 40-80 %. Se observan bandas gruesas de tejido fibroso y células de Reed Sternberg en un espacio claro y radiado que se conoce como célula lacunar. En general es de buen pronóstico, es frecuente en mujeres con masa mediastinal y, algunos casos muestran resistencia al tratamiento y recidivas frecuentes. Las células neoplásicas son CD15+/-, CD30+, CD45-.^{11, 23}



Celularidad mixta: Se observa en el 15-30 % de casos en pacientes de mayor edad que las variantes anteriores y en estadios más avanzados. Se aprecia una mezcla de células de Reed Sternberg con células no neoplásicas, histiocitos, neutrófilos, células plasmáticas, eosinófilos y linfocitos. Existen focos de necrosis. Son CD30+, CD15+, CD45-, además de Epstein Barr positivo en 40 a 70% de los casos.^{11, 23}

Depleción linfocítica: Ocurre en pacientes de mayor edad y con localización abdominal, gran extensión tumoral y peor pronóstico. Se observan abundantes células de Reed Sternberg, grandes deformes y pleomórficas, mezclada con áreas hipocelulares de material fibrilar, así como una sustancia amorfa no refringente y con escasez de otras células inflamatorias. Las células neoplásicas son CD30+, CD15+, CD45-.^{11, 23}

El antígeno Ki-1 específico de la célula Reed Sternberg se designa como el CD30. La clasificación histológica por lo tanto está ligada al pronóstico, de tal manera que cuantos más linfocitos y cuanto menos células Reed Sternberg existan mejor pronóstico tendrá cada subtipo histológico.^{23, 29}

LINFOMA NO HODGKIN

El término Linfoma no Hodgkin es una definición negativa, que se refiere a las neoplasias del sistema reticuloendotelial diferente al Linfoma Hodgkin. Los LNH agrupan a un conjunto heterogéneo de procesos malignos de origen linfocítico que muestran al igual que el LH adenopatías cervicales, sin embargo existen formas extranodulares (procesos malignos de origen linfocítico, con adenopatías cervicales y extranodulares).^{18, 19, 23, 29}



La mayoría de las lesiones extraganglionares en la cabeza están localizadas en el anillo de Waldeyer y el sitio más frecuente es la Amígdala, constituyendo el 10 % de las neoplasias malignas amigdalares.²⁹

Es raro encontrar un linfoma primario en la cavidad bucal. Cuando ocurre, es más común verlo en el paladar, y rara vez aparece en la encía y mucosa alveolar. Son clínicamente indistinguibles de otras neoplasias submucosas de crecimiento rápido; por lo regular son indoloros y por tanto pueden pasar inadvertido para el paciente hasta que alcanzan un tamaño considerable. Se presenta como una tumefacción difusa que suele estar ulcerada. El diagnóstico puede ser bastante difícil, pues las primeras manifestaciones pueden asemejarse a las de una enfermedad periodontal inespecífica, un granuloma piogeno o una periocoronitis, o bien a otras neoplasias.^{18, 31, 32}

Los linfomas no Hodgkin son neoplasias raras en boca, pero son más frecuentes en pacientes con SIDA. Con algunas excepciones, los adultos son más afectados y la presentación clínica de los linfomas de la región bucal varía con el sitio de origen y el tipo de neoplasia, pero la mayoría de los pacientes presenta un aumento de volumen blando, asintomático que puede ulcerarse si se traumatiza, que puede producir una notable semejanza a un carcinoma de células escamosas. El dolor y disfagia es el siguiente síntoma más común, pero la manifestación sistémica es rara. Ocasionalmente, un tumor gingival puede ser la primera manifestación de un Linfoma no Hodgkin en un paciente con VIH.^{10, 22, 31}

La incidencia de los LNH en el anillo de Waldeyer, es similar entre los pacientes infectados con VIH (6%) y los no infectados (7%). La supervivencia es pobre para los pacientes infectados con VIH.¹⁷



Similar a los linfomas surgidos en los nódulos linfáticos, el fenotipo más común de los sitios extranodales son los linfomas de células B. Aunque la mayoría son linfomas de células grandes difuso, otros tipos son vistos en sitios y poblaciones de pacientes específicos. Estos incluyen, el linfoma de Burkitt (LB), y los linfomas de células T, que ocurren en la región nasofacial, produciendo la condición clínica llamada **“granuloma letal de la línea media”**.¹⁰

Los tipos histológicos (dentro de la clasificación REAL) de linfomas no Hodgkin de célula B pequeña de bajo grado que tienen predilección por sitios extranodulares y son más frecuentes en la zona de cabeza y cuello son:

Linfoma/leucemia crónica linfocítica de células pequeñas. (SLL/CLL)

Corresponde alrededor del 4 % de todos los casos de LNH. La mayoría de los pacientes presenta linfadenopatía cervical y se puede presentar en sitios extranodulares.²⁸ (Anexo 26)

Los nódulos linfáticos implicados muestran un desvanecimiento difuso de la arquitectura nodal por una población monomórfica de pequeños linfocitos redondos. Cuando involucra al paladar, como ocurre en casos de linfomas extranodulares, las glándulas mucosas serán afectadas y no mostrará ningún cambio reactivo como debería ocurrir en un proceso inflamatorio.²⁸ (Anexo 27 y 28).

La inmunohistoquímica identificará estas células en su mayoría como células B, que son CD5 positivo, CD23 positivo, y CD43 positivo.¹¹



Linfoma de célula B de la Zona Marginal Extranodular. (MALToma)

Los linfomas de tipo MALT son neoplasias de bajo grado que predominan en el tracto gastrointestinal (66% de los casos de linfomas MALT). El resto ha sido reportado en una amplia variedad de sitios incluyendo, glándulas salivales, faringe, laringe, traquea, pulmón, glándula tiroides y timo, rara vez la cavidad bucal.^{22, 24}

Este tipo de linfomas son de especial importancia debido a su asociación con la mucosa bucal y faríngea, y con enfermedades preexistentes de estimulación crónica del sistema inmune, como el Síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto, incluso la gastritis crónica causada por la infección del *Helicobacter pylori*, además de infecciones de VIH.^{5, 28, 33}

Son linfomas de célula B de bajo grado, que se presenta en adultos como tejido extranodular infiltrado dentro de las glándulas submucosas de la cavidad bucal. Esta infiltración de células B malignas produce un aumento de volumen en tejidos blandos que rara vez se ulcera y es asintomático. Sin embargo, puede desplazar dientes, producir movilidad dental o alterar el ajuste de una dentadura.²⁸ (Anexo 29)

En las glándulas salivales, la mayoría de los linfomas surgen en los nódulos linfáticos incluidos en el tejido glandular, y tienen características clínicas e histológicas similares a los linfomas surgidos en los nódulos linfáticos de otros sitios. Los linfomas también pueden surgir en el parénquima de la glándula salival y se parecen a los que surgen en el tejido linfoide asociada a mucosas (MALT). La infiltración dentro de la glándula parótida puede producir un linfoma primario, o bien, la transformación de los linfocitos crónicamente estimulados en un síndrome de Sjögren de mucho tiempo de evolución preexistente produce un linfoma secundario. Este grupo



de neoplasias es genotípicamente y fenotípicamente único y se caracterizan por permanecer localizados durante periodos prolongados y tener un curso clínico más o menos indolente.^{10, 28, 33} (Anexo 30)

Los linfomas MALT son linfomas de células B extranodales de bajo grado que recapitulan la apariencia histológica de MALT como en las placas de Peyer. Se caracterizan por una composición celular heterogénea que consiste en células de la zona marginal, células centrocíticas (pequeñas, hendidas), células B monocitoides, linfocitos pequeños, y células plasmáticas. También pueden verse células grandes y algunos folículos reactivos.^{11, 24, 28} (Anexo 31)

Las células son CD5 negativo a diferencia del SSL/CLL y linfomas de células del manto que son CD5 positivo. Los linfomas MALT también son CD10 negativo, mientras que los linfomas del centro folicular son CD10 positivo.^{11, 28}

Paradójicamente, el linfoma de tipo MALT rara vez se manifiesta en áreas donde el MALT está presente. A pesar de que el anillo de Waldeyer se ve afectado en un 12 % de los linfomas extranodales en los Estados Unidos, los linfomas de tipo MALT en esta área son muy raros. La mayoría se presenta en la tonsila palatina, seguida por la nasofaringe y después de la base de lengua y paladar blando, y pueden o no involucrar el tracto gastrointestinal. Por lo tanto la valoración gastrointestinal debe realizarse para los linfomas del Anillo de Waldeyer ya que la mayoría son acompañados por linfomas en el tracto gastrointestinal.^{10, 24}

Paulsen y Lennert (1994) reportaron que 12 de 329 linfomas en el anillo de Waldeyer fueron MALTomas de bajo grado que afectaban la tonsila palatina. Histológicamente, dos casos además contenían elementos de alto



grado. Menarguez en 1994 reportó sólo un caso de MALToma en una serie de 79 linfomas del anillo de Waldeyer.¹⁰

Linfomas foliculares

Es el tipo más común de los LNH de célula B de bajo grado, comprende el 40% de todos los linfomas no hodgkin, y se presenta como linfadenopatía difusa asintomática.^{5, 28} (Anexo 32)

Tienen las características histológicas más reconocidas y consistentes de todos los LNH. La arquitectura normal del nódulo es interrumpido por agregados foliculares integrado por una mezcla de células del centro folicular hendidas (centrocitos) y no hendidas (centroblastos). Aunque en su mayoría son foliculares se han visto áreas difusas en algunas porciones del nódulo.²⁸ (Anexo 33 y 34)

Las células neoplásicas son CD10 positivo, CD5 negativo, y CD43 negativo, además expresan la proteína BCL-2 (*B-cell linfoma/leucemia-2*). Del 70% a 90% de los casos presentan una traslocación t(14:18) lo que produce un reordenamiento del gen BCL-2. Se considera que el gen BCL-2 normal es inductor o regulador de la muerte celular programada, por lo que una disfunción en el gen BCL-2 se cree confiere inmortalidad a una línea celular.^{11, 28}

Linfoma de célula del Manto

Se presenta en adultos mayores de manera predominante en hombres y se manifiesta como una linfadenopatía generalizada. Puede involucrar la médula ósea. También puede involucrar de forma extranodular como el



tracto gastrointestinal, incluyendo la cavidad bucal, donde es común encontrarlo en la nasofaringe y la tonsila del anillo de Waldeyer, y en raras ocasiones se encuentran en el paladar duro.^{28, 34} (Anexo 35)

Las células pequeñas neoplásicas ocupan la zona del manto que rodea el centro germinal, estas continúan proliferando hasta que borran el centro germinal y producen un linfoma verdadero de células B difuso. Las células neoplásicas son de tamaño pequeño a mediano con núcleo irregular (hendido) o redondo y escaso citoplasma. En ocasiones la escasez de linfocitos produce la apariencia de “cielo estrellado” que es más común en el linfoma de Burkitt.^{28, 34}

Las células expresan CD5 positivo a diferencia del linfoma folicular y son CD23 negativo, a diferencia del SLL/CLL de células B. También expresan CD20, Bcl-1.^{11, 34}

Los tipos histológicos del LNH de célula B grande de alto grado que tienen predilección por sitios extranodulares y son más frecuentes en la zona de cabeza y cuello son:

Linfoma de célula B Grande Difuso

Es uno de los linfomas no Hodgkin más comunes, representa el 30% - 40% de todos los LNH. Aunque afecta nódulos linfáticos puede presentarse en sitios extranodulares como la mucosa bucal y faríngea.²⁸ (Anexo 36)

Este linfoma esta compuesto de células grandes con núcleo por lo menos dos veces el tamaño del linfocito pequeño y mas grande que el núcleo de un macrófago. El núcleo es vesicular con nucleolo prominente y



citoplasma basofílico. A menudo hay una combinación de células grandes no hendidas (centroblastos) y células inmunoblásticas, pero también pueden encontrarse células grandes anaplásicas y células grandes hendidas o multilobuladas.²⁸ (Anexo 37)

Un total de 85% de linfomas en el anillo de Waldeyer son de células B de alto grado, seguido en orden de frecuencia por el plasmacitoma extramedular y linfomas de células T, incluyendo el linfoma linfo-epitelial (Linfoma de Lennert).¹⁰

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt se ha encontrado en áreas donde es endémico y se ha calculado que afecta al 50% de la niñez en África. Casos esporádicos se han reportados en otras partes del mundo y en pacientes con VIH. La incidencia máxima del LB africano está en los grupos de 4 a 7 años de edad, y el 80% de los pacientes caen en los grupos de 3 a 12 años de edad. Se presenta en huesos faciales de pacientes jóvenes, el 50% de los LB africano involucran a la mandíbula, pero en los casos de LB no-africano solo el 5% presentan lesiones en la mandíbula. El maxilar es más afectado en la región premolar y molar. Las lesiones en mandíbula se desarrollan en el cuerpo posterior, y alrededor del 40% son múltiples.¹⁰ (Anexo 38)

Esta compuesto por láminas de células de tamaño mediano con núcleo igual o menor que el núcleo de los histiocitos benignos, el núcleo es uniforme y redondo con dos o tres nucleolos y citoplasma basofílico. La actividad mitótica es alta, y tiene considerables apoptosis. Por consecuencia, hay macrófagos no neoplásicos esparcidos que destruyen las células muertas. La apariencia de esta tinción pálida de los macrófagos contra el



fondo oscuro de las células B neoplásicas produce la apariencia de “cielo estrellado” característico del linfoma de Burkitt. Cuando involucra la mandíbula es probable que invada la pulpa dental.²⁸ (Anexo 39, 40 y 41)

El LB tiene una traslocación t(8:14) donde el oncogen c-myc es yuxtapuesto con el gen de unminoglobulina de cadena pesada o como una variación a una inmunoglobulina de cadena ligera.^{11, 28}

Linfoma de célula T/NK Extranodular, tipo nasal (Linfoma Angiocentrico)

Los linfomas de células T son el tipo predominante en la región nasal y esto es evidente en la población asiática. Son neoplasias raras en cavidad bucal, pero constituyen la mayoría de los linfomas extralinfáticos nasofaríngeos. Estos pueden dar origen al llamado ‘granuloma de la línea media’.²²

Anteriormente conocido como **Granuloma de la línea media**, tiene predilección por la cavidad nasal y paladar y predomina en latinos y Asiáticos. Stewart (1933) introduce el término de **granuloma letal de la línea media** para describir la condición, pero diversos términos se han sugeridos, incluyendo reticulosis polimórfica, granulomatosis linfomatoide, enfermedad destructiva idiopática y reticulosis maligna de la línea media. Un número de enfermedades pueden producir destrucción de las estructuras de la línea media, incluyendo la granulomatosis de Wegener, agentes infecciosos y linfomas, pero ahora es reconocido que la mayoría de los casos previamente descritos como granuloma letal de la línea media, representa un desorden linfoproliferativo, en su mayoría linfomas de célula T. El término linfoma nasofacial es usado para describir el grupo heterogéneo de enfermedades



linfoproliferativas que afectan y destruyen la estructura de la línea media, paranasal y nariz.¹⁰

La principal característica del Linfoma de célula T nasofaríngeo y el granuloma de la línea media, es la obstrucción nasal y liberación de secreciones serosanguinolenta de los orificios nasales. En casos de negligencia, la destrucción masiva del centro de la cara seguido por una infección secundaria, por último involucra otros órganos y como resultado la muerte del paciente.²⁸ (Anexo 42)

La granulomatosis de Wegener fue la primera causa reconocida de estos síndromes y es clínicamente indistinguible del linfoma de células T nasofaríngeo en sus fases tempranas; sin embargo se trata de una enfermedad vascular granulomatosa. Los linfomas de células T angiocéntrico también pueden involucrar glándulas salivales, causando destrucción excesiva.²²

El linfoma de célula T nasofacial, se manifiesta como una destrucción ulcerada progresiva del paladar, nariz y estructuras paranasales, es de rápida evolución, a menudo progresa a una comunicación oro-nasal en unos pocos días a pocos meses y ha sido reconocida como una condición sorprendente y potencialmente fatal. Una radiografía o una imagen de TC pueden identificar una destrucción ósea irregular del paladar, sin la presencia de una gran masa de tejido.^{10, 28} (Anexo 43)

El linfoma paranasal es una enfermedad típica de adultos, los síntomas nasales son la característica más común, rara vez presenta epistaxis. Algunos pacientes presentan al inicio, aumento del paladar blando y duro, con el tiempo evoluciona a una úlcera franca con destrucción de los



tejidos nasales y del paladar que llevan al desarrollo de una fístula oro-nasal. La infección es una característica tardía.¹⁰

Histológicamente el linfoma de célula T/NK (angiocéntrico) tiene un patrón de crecimiento angioinvasivo y angiodestructivo lo que resulta en una necrosis isquémica de células neoplásicas y el tejido normal. La composición citológica es variable con linfocitos pequeños aparentemente normales, inmunoblastos, y células linfoides atípicas, así como eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas.²⁸ (Anexo 44 y 45)

Linfoma de células grandes anaplásicas

Existen dos formas diferentes, la forma cutánea primaria, que ocurre en adultos y tienen regresión espontánea, por otro lado progresa lentamente y es incurable. La forma sistémica es agresiva y rápidamente progresiva, sin embargo como la mayoría de los linfomas de alto grado responde al tratamiento y por lo tanto es curable. Esta forma a menudo involucra sitios extranodulares y alrededor de la zona de cabeza y cuello, pero también puede involucra nódulos linfáticos y piel.²⁸

Está compuesta de células grandes anaplásicas, el núcleo es pleomórfico y a menudo múltiple. Los nucléolos pueden ser múltiples o únicos y prominentes. Las células son más grandes que en el linfoma de células B grandes y pueden semejar células Reed Sternberg. El citoplasma es abundante.²⁸ (Anexo 46)



Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary

La micosis fungoide es un linfoma de células T que también rara vez involucra la cavidad bucal. La enfermedad en la piel como una típica micosis fungoide en la fase de tumor, es probable que se presente en el momento que involucra la cavidad bucal.²²

En realidad la micosis fungoide progresa después de 3 a 10 años ante la fase final de la leucemia, lo que se conoce como el desarrollo del Síndrome de Sézary. Las tres fases progresivas son 1) una fase inicial de placa o lesiones escamosas rojas/blancas, 2) una fase neoplásica de nódulos con posibles úlceras y aumento de volumen de los nódulos linfáticos, y 3) una fase eritodérmica difusa en que se desarrolla en la mayoría del área superficial de la piel, prurito e intolerancia al frío. En la fase de placa las manifestaciones en la piel y la mucosa bucal pueden parecerse al liquen plano o a una leucoplasia difusa. Las lesiones bucales comprenden placas ulceradas, múltiples pápulas o nódulos, múltiples erosiones o tumores solitarios ulcerados, en especial de la encía, pero en ocasiones el paladar y la lengua pueden mostrar tumores solitarios ulcerados.^{22, 28} (Anexo 47, 48 y 49)

Histológicamente, en la fase de placa los linfocitos infiltran la epidermis y la dermis papilar, que es fibrosa mientras, que la epidermis muestra una hiperplasia psoriasisiforme. El núcleo del linfocito tiene un contorno irregular. El diagnóstico en esta fase es difícil y se parece a la soriasis o al liquen plano. En el desarrollo total de la fase de placa, la dermis papilar contiene una densa bada de infiltrado de linfocitos, pero además, la dermis reticular contiene un infiltrado linfocítico que puede ser perivascular o difuso.²⁸ (Anexo 50)



En la fase del tumor, presenta un infiltrado denso de células neoplásicas en la dermis reticular, y hay una disminución en el epidermotropismo de las primeras etapas. Las células son pequeñas con núcleo cerebriforme, enroscado, pero puede presentar algunas células grandes. Estas pueden comprimir el epitelio inferior y causar ulceración. Paradójicamente estas células son CD4 positivo. También puede presentar eosinófilos, células plasmáticas, y células de Langerhans.^{11, 28} (Anexo 51)

Los linfomas extranodulares de la cabeza y cuello comprenden un diverso grupo de entidades patológicas. Por lo que es importante la identificación de las características histológicas de cada una, acompañado de estudios de inmunología y biología molecular, ya que la conducta clínica de estos tumores varía ampliamente, y de esto depende el tratamiento y pronóstico del paciente.¹⁰



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De los especímenes que se recibieron en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Postgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM; no se conoce cuál es la prevalencia de los linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin en la región de cabeza y cuello, incluyendo boca. Por lo que es necesario realizar un estudio para determinar la prevalencia de cada tipo de linfoma en cuanto al género, edad, y localización.

Así mismo, es necesario realizar una reclasificación histopatológica de los casos encontrados. Ya que una variedad de sistemas, como el de *Rappaport*, *Lukes-Collins*, y *The Working Formulation*, se han utilizado para clasificar los linfomas Hodgkin y no Hodgkin extranodulares de cabeza y cuello, con el inconveniente de que se ponía poca atención a los subtipos de linfomas que se llegaban a presentar en boca. Actualmente se cuenta con la clasificación de la REAL y de la WHO que han superado esos problemas, incluyendo en su clasificación a los linfomas de tipo MALT, que se presentan en boca.



JUSTIFICACIÓN

Debido a la naturaleza maligna de los linfomas, la identificación rápida, diagnóstico, y tratamiento es esencial para la supervivencia del paciente, ya que el comportamiento de estas neoplasias varía en cada tipo; por lo que es importante que el cirujano dentista considere que este tipo de neoplasias aunque son raras, pueden presentarse en boca, y por lo tanto, es importante que este preparado para diagnosticar este tipo de neoplasias, por lo que también debe conocer la prevalencia y distribución según la edad, género y localización en la que se presentan los linfomas Hogkin y no Hodgkin, y así, correlacionar las características clínicas con el diagnóstico histopatológico para poder remitir al paciente a un centro oncológico especializado donde la calidad de vida y supervivencia del paciente aumentan.

Para este fin es preciso un estudio retrospectivo sobre la prevalencia de linfomas de cabeza y cuello, incluyendo boca, que se han presentado en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Postgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología de la UNAM, de enero de 1990 a diciembre del 2002, donde el cirujano dentista pueda tomar como referencia los resultados en esta investigación.



HIPÓTESIS

H₁

La prevalencia de linfomas de cabeza y cuello reportados en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI de 1990 al 2002 será similar a lo reportado en la literatura:

Los linfomas que con mayor frecuencia se presentan en cabeza y cuello son los Linfomas no Hodgkin extralinfáticos. Los linfomas (LH y LNH) tienen una ligera inclinación por el género masculino. Los linfomas Hodgkin tienen un modelo de incidencia bimodal, son más frecuentes en la 2ª década y 5ª década de vida. Los linfomas no Hodgkin son más frecuentes en la 6ª y 7ª década de vida. Los linfomas Hodgkin afectan los nódulos linfáticos cervicales y son muy raros en boca, cuando se presentan se localizan en tejidos blandos del maxilar y mandíbula. Los linfomas no Hodgkin a menudo se presentan en el anillo de Waldeyer, amígdala, paladar, y son muy raros en encía. Los subtipos de linfomas que con mayor frecuencia se presentan en cabeza y cuello son de tipo de célula B difuso, en cavidad bucal principalmente linfomas de tipo MALToma.

H₀

Los resultados sobre la prevalencia de linfomas de cabeza y cuello reportados en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI de 1990 al 2002 pueden variar y/o serán discrepantes a lo reportado en la literatura.



OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio retrospectivo sobre la prevalencia de linfomas de cabeza y cuello, incluyendo boca, que se han presentado en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Postgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología de la UNAM, en un período comprendido de enero de 1990 a diciembre del 2002.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el número de casos que corresponden al diagnóstico histopatológico de linfomas Hodgkin y no Hodgkin, que se han presentado en la región de cabeza y cuello durante el periodo ya establecido.
2. Reclasificar todos los casos recibidos según el sistema de clasificación REAL: *The Revised European-American Lymphoma*; con ayuda de dos patólogos bucales y de acuerdo con las características histopatológicas observadas al microscopio óptico de las laminillas en tinción HyE de los casos encontrados en el estudio. Y establecer así, el subtipo de linfoma que se presento con mayor frecuencia.
3. Determinar la distribución porcentual para cada uno de los tipos de linfomas presentados en el estudio (linfomas Hodgkin y no Hodgkin), según el género, edad, y localización anatómica.
4. Describir las características clínicas de los casos de linfomas Hodgkin y no Hodgkin que se encontraron en el estudio, con base en la historia clínica.



-
5. Determinar el tiempo de evolución promedio en que se presentó cada tipo de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) de los casos encontrados en el estudio.

 6. Determinar la correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico de los casos de linfomas Hodgkin y no Hodgkin recibidos en el Laboratorio en el periodo ya establecido.

 7. Comparar los resultados obtenidos con los reportados en otros estudios similares publicados en otros países.



TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, transversal.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los especímenes recibidos en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Postgrado e Investigación, de la Facultad de Odontología de la UNAM, de enero de 1990 a diciembre del 2002.

MUESTRA

Número total de especímenes recibidos en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI, con diagnóstico histopatológico de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin). Se encontraron 22 especímenes con diagnóstico de linfoma.

CRITERIOS DE INCLUSION

Muestras recibidas en el laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI de enero de 1990 a diciembre del 2002, que se hayan registrados en la base de datos, según el expediente clínico, que contengan:

Edad.

Género.

Localización.

Diagnóstico clínico.

Reporte Histopatológico con diagnóstico de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin).

Laminilla correspondiente o cubo de parafina.



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los casos con diagnóstico clínico de Linfoma y que no contengan reporte histopatológico que lo confirme.

Los casos que **NO** cuenten con laminilla o cubo de parafina serán descartados dentro de la reclasificación histológica. En este estudio se eliminaron 8 casos por este motivo.

VARIABLES DEPENDIENTES

Linfomas Hodgkin y no Hodgkin, nodulares o extranodulares encontrados en la región de cabeza y cuello, con diagnóstico histopatológico confirmado mediante la observación al microscopio óptico.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad: (Años cumplidos) edad cronológica del paciente al momento del estudio histopatológico, referido en el expediente clínico. El cual se agrupara en décadas de vida; de 0-10 años en 1ª década, de 11-20 años en 2ª década, de 21-30 en 3ª década, de 31-40 años en 4ª década, de 41-50 años en 5ª década, de 51-60 en 6ª década, de 61-70 en 7ª década, de 71-80 años en 8ª década, de 81-90 años en 9ª década y de 90 a más en 10ª década.

Genero: sexo del paciente referido en el expediente clínico. El cual se clasificara en F: sexo femenino, y M: sexo masculino.

Localización: área anatómica donde se presentaron los linfomas, dividida en región de cabeza y cuello, que incluirá nodos linfáticos cervicales



y cavidad bucal, que estará dividida de acuerdo al esquema utilizado en el expediente clínico. Y con la siguiente nomenclatura:

1. Lengua
 - 1.1 dorso
 - 1.2 borde
 - 1.3 vientre
2. Labios
 - 2.1 labio superior
 - 2.2 labio inferior
3. Mucosa yugal
 - 3.1 izquierda
 - 3.2 derecha
4. Encía superior
 - 4.2 anterior
 - 4.3 posterior
5. Encía inferior
 - 5.1 anterior
 - 5.2 posterior
6. Glándulas
 - 6.1 Parotida
 - 6.2 Submandibular
 - 6.3 sublingual
 - 6.4 accesorias
7. Maxilar
 - 7.1 anterior
 - 7.2 posterior
8. Mandíbula
 - 8.1 anterior
 - 8.2 posterior
9. Piso de Boca
10. Paladar
 - 10.1 duro
 - 10.2 blando
11. Piel
12. Cervical
 - 12.1 izquierda
 - 12.2 derecha
13. Otro



Diagnóstico clínico: término utilizado por el clínico como diagnóstico presuntivo de la lesión, referido en el expediente clínico.

Tipo histopatológico: descripción histológica de cada espécimen recibido en el laboratorio, registrado en 'Reporte histopatológico' adjunto en el expediente clínico. El cual será reclasificado de acuerdo a la Clasificación REAL (*The Revised European-American Lymphoma*); en Linfoma Hodgkin (LH) y **Linfoma no Hodgkin** (LNH).

Características clínicas: descripción clínica de la lesión al momento de su diagnóstico clínico, por el clínico que remite al paciente antes de tomar la biopsia, y registrada en la historia clínica; estandarizada de acuerdo al formato utilizado en el laboratorio, la cual se divide de la siguiente manera: Tipo de lesión, forma, superficie, base, color, tono, consistencia, límites, bordes, y otros datos (síntomas).

Tiempo de evolución: periodo de tiempo referido por el paciente y descrito en la historia clínica, comprendido desde la aparición de la lesión a la fecha del diagnóstico y catalogado en días (d), meses (m), y años (a).

Los datos como tiempo de evolución, características clínicas, y localización; que no hayan sido completados o no estén bien definidos, para fines del estudio serán considerados como "No referidos" y referidos con la nomenclatura 0 (cero).



MATERIALES Y MÉTODO

Los materiales con los que se cuenta para lograr los objetivos del estudio son:

Archivo del Laboratorio de Patología Estructural y Funcional de la DEPeI.

Computadora

Base de datos

Laminillas

Cubos de parafina

Microscopio óptico

El Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Estructural de la DEPeI, de la Facultad de Odontología, UNAM; cuenta con una base de datos donde se ha capturado la información referente a los especímenes que son recibidos para su diagnóstico histopatológico, con base en el expediente clínico de cada paciente, de la misma forma, cuenta con el cubo de parafina y laminilla correspondiente.

De los especímenes archivados en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, de la DEPeI, FO, UNAM; se diseñó una base de datos para todos los casos de linfomas Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH) que se han recibido desde enero de 1990 a diciembre del 2002. La información contenida en la base de datos es la siguiente: Número de registro, sexo, edad, diagnóstico clínico, localización, características clínicas, diagnóstico histológico, y tiempo de evolución.

Se realizó una reclasificación histológica de los casos encontrados en el estudio, de acuerdo con el sistema de *The Revised European American Lymphoma* (REAL), con base en las características histológicas observadas al microscopio óptico de las laminillas de cada caso. De esta forma se hizo



una actualización del diagnóstico histopatológico, y así definir la correlación entre ambos diagnósticos.

Con esta información se identificó la prevalencia con la que se presentan cada tipo de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin); así como la distribución porcentual con respecto a género, edad, y localización de los casos con diagnóstico de linfoma.

Asimismo, con los resultados obtenidos se realizó el cruce de variables de la siguiente manera:

Se determinó la distribución según el género masculino contra linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin, género femenino contra linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin; y se hizo una descripción mencionando cual fue el género que con mayor frecuencia se presentó en cada tipo de linfoma.

Se estableció la distribución por edad, determinada en décadas de vida, contra linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin, de esta manera se determinó la edad, en décadas de vida, que con mayor frecuencia se presenta cada tipo de linfoma.

Se realizó el cruce entre edad, en décadas de vida, y género femenino y masculino, dentro de cada tipo de linfoma (linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin), y de esta manera se determinó a que edad y en que género se presenta con mayor frecuencia cada tipo de linfoma.

Se determinó la distribución de la localización contra linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin, y se estableció en que localización se presenta con mayor frecuencia cada tipo de linfoma.



Se describieron las características clínicas que con mayor frecuencia se presentaron en cada tipo de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), para determinar que características clínicas son comunes dentro de cada tipo de linfoma.

Se determino el tiempo de evolución promedio, establecido en días, meses y años, para cada tipo de linfoma (linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin), y de esta manera determinar el tiempo de evolución promedio en que se presenta cada tipo de linfoma.

Se determino la correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico dentro de cada tipo de linfoma (linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin) de los casos encontrados en el estudio, y así determinar el porcentaje de acierto y el tipo de diagnóstico clínico que con mayor frecuencia se presento, para cada tipo de linfoma.



RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de linfomas Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH) recibidos en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEI, de la facultad de Odontología, UNAM; desde enero de 1990 a diciembre del 2002.

Durante ese periodo se recibieron 8098 (100%) especímenes para su diagnóstico histopatológico; de los cuales se encontraron 22 casos con diagnóstico de linfoma, ya sea LH o LNH, registrado en el reporte histopatológico anexo al expediente de cada paciente. Para fines de este estudio fueron eliminados 8 casos por no contar con su laminilla o cubo de parafina correspondiente, y solo se tomaron en cuenta 14 casos lo que representa una prevalencia del 0.17 %.

Con la colaboración de dos patólogos bucales, los 14 casos fueron reclasificados con base en a las características histopatológicas. Se observó que en el caso de los linfomas no Hodgkin, el diagnóstico final obtenido fue difícil de ubicarlo dentro del esquema de *The Revised European American Lymphoma* (REAL), debido a que la descripción histológica se limita solo al patrón histológico, tamaño de las células y morfología celular; y no es posible establecer con claridad el subtipo de linfoma ya que para esto es necesario la utilización de marcadores celulares. Sin embargo, se podría decir que la mayoría de los casos de linfomas no Hodgkin corresponderían al tipo de linfoma de células B grandes difuso y al tipo de linfoma de célula B de la zona Marginal Extranodal (MALToma).



Reclasificación histológica de los casos encontrados

EXP.	DX HISTOPATOLÓGICO INICIAL	DX HISTOPATOLÓGICO FINAL
055-91	Linfoma Hodgkin	LH de celularidad mixta
071-91	Linfoma no Hodgkin	Sin laminilla
191-91	LNH de linfocitos medianos y grandes	LNH difuso de células grandes no hendidas
234-91	LNH de linfocitos pequeños con núcleos hendidos	LNH difuso de linfocitos pequeños no hendidos
325-93	Linfoma Hodgkin predominio linfocítico	Linfoma Hodgkin predominio linfocítico
326-93	LNH de linfocitos pequeños de bajo grado y diferenciación intermedia	LNH difuso de células pequeñas no hendidas
415-93	Linfoma Hodgkin	<i>Sin laminilla</i>
436-93	Linfoma Hodgkin depleción linfocítica	Linfoma Hodgkin depleción linfocítica
446-93	LNH de células pequeñas tipo plasmacitopide	Sin laminilla
228-94	LNH de células grandes	Sin laminilla
030-95	LNH pleomorfo y difuso	LNH difuso de células grandes no hendidas
108-96	Linfoma sarcoimmunoblastico	Sin laminilla
497-97	LNH difuso d células grandes hendidas probablemente inmunoblástico	LNH difuso de células grandes y pequeñas no hendidas
529-97	Linfoma de células pequeñas	LNH difuso de células pequeñas no hendidas
155-98	LNH de células grandes y pequeñas de grado intermedio	LNH difuso de células grandes y pequeñas no hendidas
596-98	Linfoma de células grandes linfoblástico	Sin laminilla
048- 99	LNH celularidad mixta	LNH difuso de células grandes y pequeñas no hendidas
425-00	Linfoma linfoblástico	LNH difuso de células pequeñas no hendidas
206-01	LNH	LNH difuso de células pequeñas no hendidas
396-01	LNH	Sin laminilla
128-02	LNH difuso de células pequeñas	Sin laminilla
984-02	LNH de células grandes y pequeñas	LNH difuso de células grandes y pequeñas no hendidas



Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM

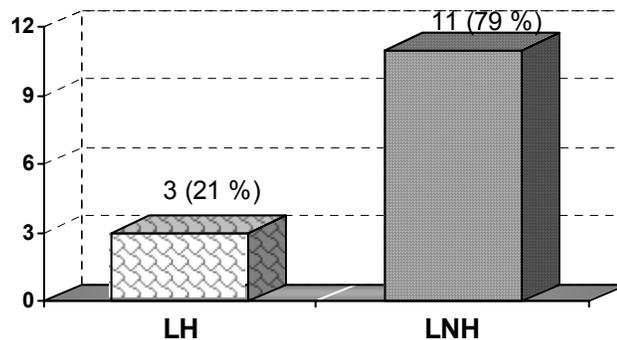
De los 14 casos (100 %), se encontró que la prevalencia del linfoma No Hodgkin es del 79 % (11 casos) mientras que para el linfoma Hodgkin es del 21 % (3 casos).

Distribución porcentual de linfomas (LH y LNH)

<i>Diagnóstico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Linfoma Hodgkin	3	21
Linfoma no Hodgkin	11	79
Total	14	100

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM

Distribución porcentual de linfomas (LH y LNH)

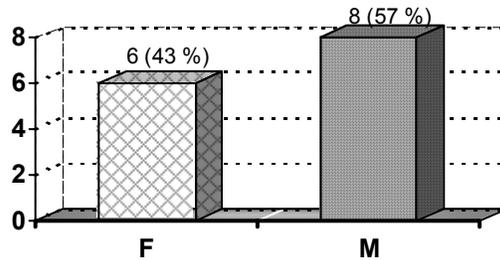


Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM



En la distribución por género, de los 14 casos con diagnóstico de linfoma (LH y LNH), se observó la mayor prevalencia en el género masculino con el 57 % (8 casos), mientras que para el género femenino fue de 43 %.

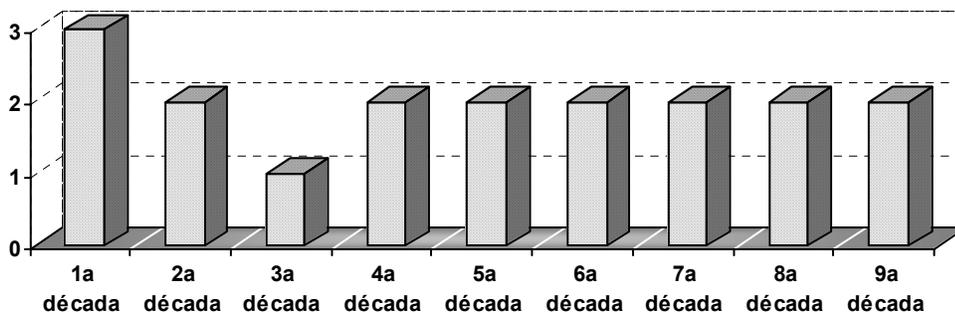
Distribución de los linfomas (LH y LNH) según el género.



Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM

La distribución por edad, la cual se dividió en décadas de vida, de los 14 casos con diagnóstico de linfoma (LH y LNH), mostró que la mayor prevalencia se encuentra en la 1ª década, con el 21 % (3 casos). La edad mínima en la que se presentaron los linfomas es de 3 años y la edad máxima fue de 82 años.

Distribución de los linfomas (LH y LNH) según la edad.





Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI, Facultad de odontología, UNAM

En la distribución según la localización, los datos se clasificaron de acuerdo al esquema utilizado en el expediente clínico y estandarizado para su uso en el laboratorio. (Ver variables independientes).

De los 14 casos hallados en el estudio se observó que la zona anatómica en que con mayor frecuencia se presentaron los linfomas (LH y LNH) fue la mandíbula en la zona posterior, con una prevalencia del 21 % (3 casos), seguido del maxilar anterior y la cadena cervical con una prevalencia del 14 % cada uno.

Distribución según la localización de los linfomas (LH y LNH)

<i>código</i>	<i>zona anatomica</i>	<i>Prevalencia</i>
2.1	Labio superior	7 %
4.2	Encía superior posterior	7 %
5.2	Encía inferior posterior	7 %
6.1	Glándula parotida	7 %
7.1	Maxilar anterior	14 %
8.1	Mandíbula anterior	7 %
8.2	Mandíbula posterior	21 %
10.1	Paladar duro	7 %
12.1	Cervical izquierda	7 %
12.2	Cervical derecha	14 %
TOTAL		100 %



Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM

En la distribución según la edad y género de los 14 casos con diagnóstico de linfoma (LH y LNH) se observó que el género femenino (F) se ve más afectado en la 8ª década de vida con una prevalencia del 14 %; mientras que el género masculino (M) se ve más afectado en la 1ª Y 6ª década de vida.

Distribución según la edad y género de los linfomas (LH y LNH).

	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>TOTAL</i>
<i>EDAD</i>	<i>PREVALENCIA</i>	<i>PREVALENCIA</i>	<i>PREVALENCIA</i>
1ª década	7 %	14 %	21 %
2ª década	7 %	7 %	14 %
4ª década	--	7 %	7 %
5ª década	7 %	7 %	14 %
6ª década	--	14 %	14 %
7ª década	7 %	7 %	14 %
8ª década	14 %	--	14 %
TOTAL	43 %	57 %	100 %

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM



En la distribución de los 14 casos con diagnóstico de linfoma (LH y LNH) según el género y la localización, se observó que las zonas anatómicas más afectadas fueron: la zona de la mandíbula posterior en el género femenino (F); y la zona del maxilar anterior en el género masculino (M), ambos mostraron una prevalencia del 14 %.

Distribución según el género y localización de los linfomas (LH y LNH).

		F	M	TOTAL
ZONA ANATOMICA		PREVALENCIA	PREVALENCIA	PREVALENCIA
2.1	Labio superior	--	7 %	7 %
4.2	Encía superior posterior	7 %	--	7 %
5.2	Encía inferior posterior	7 %	--	7 %
6.1	Glándula parotida	7 %	--	7 %
7.1	Maxilar anterior	--	14 %	14 %
8.1	Mandíbula anterior	--	7 %	7 %
8.2	Mandíbula posterior	14 %	7 %	21 %
10.1	Paladar duro	--	7 %	7 %
12.1	Cervical izquierda	--	7 %	7 %
12.2	Cervical derecha	7 %	7 %	14 %
TOTAL		43 %	57 %	100 %

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM



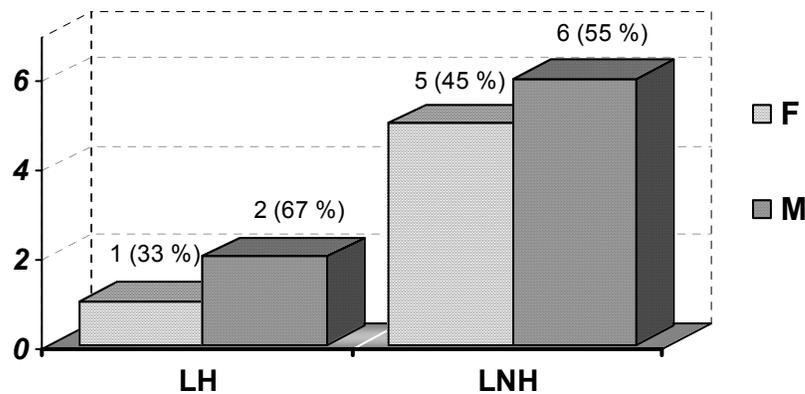
Al realizar el cruce de variables entre genero femenino y masculino, contra cada tipo de linfoma (Linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin), se observó que de los 3 casos (100 %) con diagnóstico de linfoma Hodgkin, el genero masculino es el más afectado con una prevalencia del 67 % (2 casos); y de los 11 casos (100 %) con diagnóstico de linfoma no Hodgkin el género masculino también es el más afectado con una prevalencia del 55 %.

Distribución de los linfomas LH y LNH según el género.

	LINFOMAS HODGKIN	LINFOMAS NO HODGKIN
GÉNERO	PREVALENCIA	PREVALENCIA
F	33 %	45 %
M	67 %	55 %
TOTAL	100 %	100 %

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPel, Facultad de odontología, UNAM

Distribución de los linfomas LH y LNH según el género.



Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPel, Facultad de odontología, UNAM.



En el cruce de variables entre edad, dividida en décadas de vida, contra cada tipo de linfoma, Hodgkin y no Hodgkin; se observó que en el linfoma Hodgkin, de los 3 casos (100%) encontrados, la mayor prevalencia se presentó en la primera década (67%). Mientras que en el linfoma no Hodgkin, de los 11 casos (100%) encontrados, la mayor prevalencia se presentó en la 2^a, 6^a, 7^a, y 8^a década de vida con el 18 % cada una.

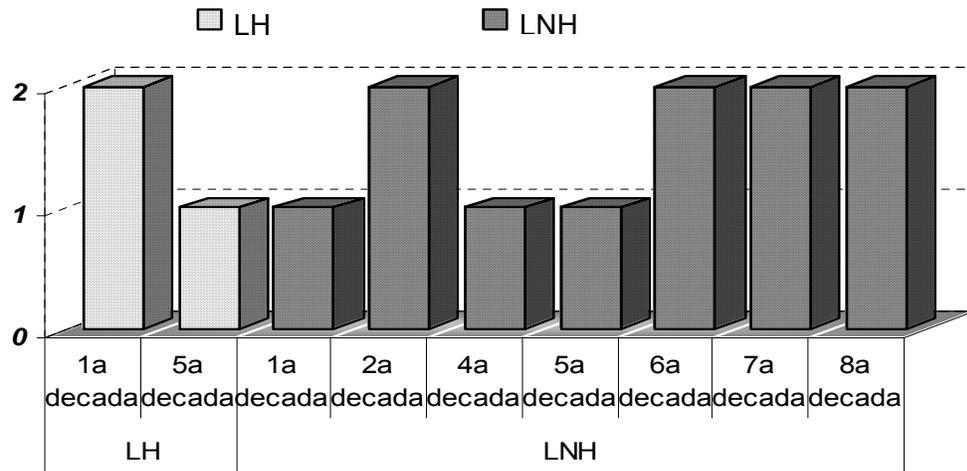
Distribución de los linfomas LH y LNH según la edad.

	<i>Linfoma Hodgkin</i>	<i>Linfoma no hodgkin</i>
EDAD	PREVALENCIA	PREVALENCIA
1 ^a década	67 %	9 %
2 ^a década	--	18 %
4 ^a década	--	9 %
5 ^a década	33 %	9 %
6 ^a década	--	18 %
7 ^a década	--	18 %
8 ^a década	--	18 %
TOTAL	100 %	100 %

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM



Distribución de los linfomas LH y LNH según la edad



Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM

En el cruce de variables entre edad y género dentro de cada tipo de linfoma, Linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin, se observó que de los 3 casos encontrados con diagnóstico de linfoma Hodgkin prevalece el género masculino (M) dentro de la 1ª década de vida (67 %). Mientras que de los 11 casos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, prevalece el género masculino en la 6ª década, y el género femenino en la 8ª década de vida (18 % cada uno).

Distribución de los linfomas Hodgkin según edad y género.

	IINFOMAS hODGKIN		TOTAL LH
	F	M	
EDAD	PREVALENCIA	PREVALENCIA	PREVALENCIA
1ª década	--	67 %	67 %
5ª década	33 %	--	33 %
TOTAL	33 %	67 %	100 %

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM

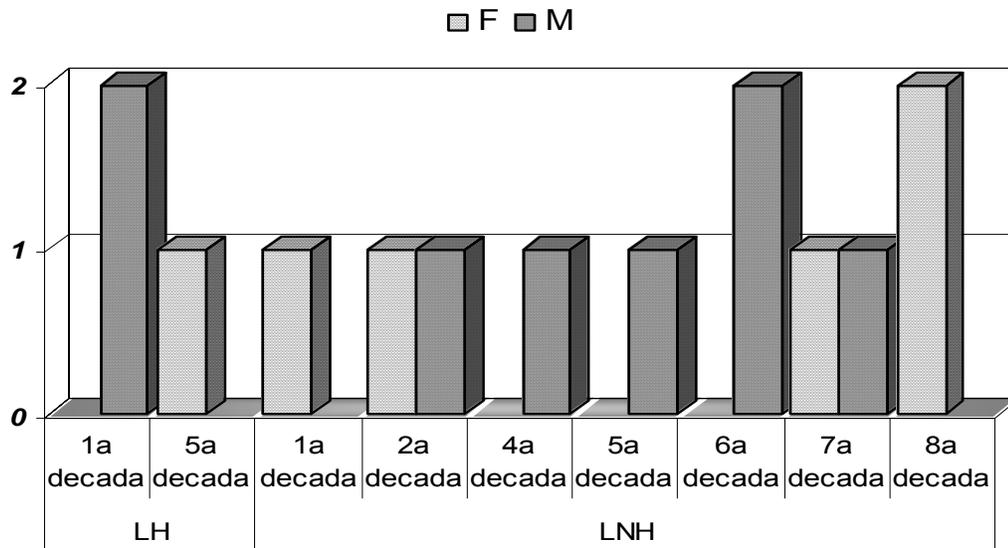


Distribución de los linfomas no Hodgkin según edad y género.

	LINFOMAS NO HODGKIN		TOTAL INh
	F	M	
EDAD	PREVALENCIA	PREVALENCIA	PREVALENCIA
1ª década	9 %	--	9 %
2ª década	9 %	9 %	18 %
4ª década	--	9 %	9 %
5ª década	--	9 %	9 %
6ª década	--	18 %	18 %
7ª década	9 %	9 %	18 %
8ª década	18 %	--	18 %
TOTAL	45 %	55 %	100 %

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI, Facultad de odontología, UNAM

Distribución de los linfomas LH y LNH según edad y género.



Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI, Facultad de odontología, UNAM



En lo que respecta a la distribución de cada tipo de linfoma según la localización; se observó que en el linfoma Hodgkin las zonas afectadas fueron la zona del maxilar anterior, la mandíbula posterior y a zona cervical derecha, con una prevalencia del 33% cada una. Mientras que en el linfoma no Hodgkin la zona más afectada fue la mandíbula posterior con una prevalencia del 18 %.

Distribución de los linfomas Hodgkin según la localización.

ZONA ANATOMICA		PREVALENCIA
7.1	Maxilar anterior	33 %
8.2	Mandíbula posterior	33 %
12.2	Cervical derecha	33 %
TOTAL		100 %

Distribución de los linfomas no Hodgkin según la localización.

ZONA ANATOMICA		PREVALENCIA
2.1	Labio superior	9 %
4.2	Encía superior posterior	9 %
5.2	Encía inferior posterior	9 %
6.1	Glándula parotida	9 %
7.1	Maxilar anterior	9 %
8.1	Mandíbula anterior	9 %
8.2	Mandíbula posterior	18 %
10.1	Paladar duro	9 %
12.1	Cervical izquierda	9 %
12.2	Cervical derecha	9 %
TOTAL		100 %

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM



Se describieron las características clínicas que con mayor frecuencia se presentaron en cada tipo de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), y así determinar que características clínicas se presentan dentro de cada tipo de linfoma. Las características clínicas se valoraron en cuanto a la forma, superficie, base, consistencia, color, y sintomatología.

Debido a la poca cantidad de casos de linfomas Hodgkin, no se observaron características clínicas que fueran predominantes, por lo que estas son muy variadas y van desde: forma irregular u oval; superficie lisa o lobulada; base sésil; consistencia firme, blanda o fibrosa; color mismos del tejido adyacente; sintomatología: dolor y anestesia.

Características clínicas de los linfomas Hodgkin.

<i>FORMA</i>	<i>IRREGULAR</i>	<i>OVAL</i>	<i>NO REFERIDO</i>
	1	1	1
<i>SUPERFICIE</i>	<i>LISA</i>	<i>LOBULADA</i>	<i>NO REFERIDO</i>
	1	1	1
<i>BASE</i>	<i>SÉSIL</i>	<i>PEDICULADA</i>	<i>NO REFERIDO</i>
	2	0	1
<i>CONSISTENCIA</i>	<i>BLANDA</i>	<i>FIRME</i>	<i>FIBROSA</i>
	1	1	1
<i>COLOR</i>	<i>DEL TEJIDO ADYACENTE</i>	<i>ROSA</i>	<i>NO REFERIDO</i>
	2	1	4
<i>SINTOMATOLOGÍA</i>	<i>DOLOR</i>	<i>FIEBRE</i>	<i>ANESTESIA</i>
	2	1	1

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPel, Facultad de odontología, UNAM



Dentro de los Linfomas no Hodgkin se observó que las características clínicas que más se presentaron son: forma irregular; superficie lisa; base sésil; consistencia fibrosa; color rojo; sintomatología: dolor y anestesia (solo 3 casos fueron asintomático).

Características clínicas de los Linfomas no Hodgkin

FORMA	IRREGULAR	LOBULADA	OVAL	REDONDA	NO REFERIDO
	4	1	3	1	2

SUPERFICIE	RUGOSA	VERRUGOSA	LOBULADA	LISA	NO REFERIDO
	3	1	2	4	1

BASE	SÉSIL	PEDICULADA	NO REFERIDO
	5	3	3

CONSISTENCIA	BLANDA	DURA	FRIABLE	FIBROSA	MUCOIDE	NO REFERIDO
	2	1	1	4	1	2

COLOR	ROJO	BLANCO	DEL TEJ. ADYACENTE	NEGRO	NO REFERIDO
	4	2	2	1	2

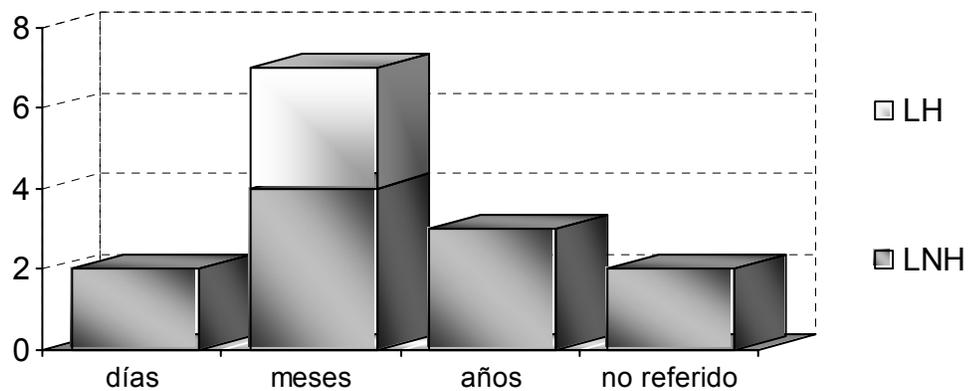
SINTOMATOLOGÍA	DOLOR	ANESTESIA	ASINTOMÁTICO	NO REFERIDO
	4	3	3	2

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI, Facultad de odontología, UNAM



En la distribución según el tiempo de evolución, el cual fue clasificado en días, meses y años, se encontró que la mayoría de los casos con diagnóstico de algún tipo de linfoma (LH y LNH) se presentaron en termino de meses, en un promedio de 3 a 4 meses. El tiempo de evolución más corto que se observó fue de 15 días; y el tiempo de evolución más prolongado fue de 10 años.

Distribución según el tiempo de evolución de los linfomas (LH y LNH).



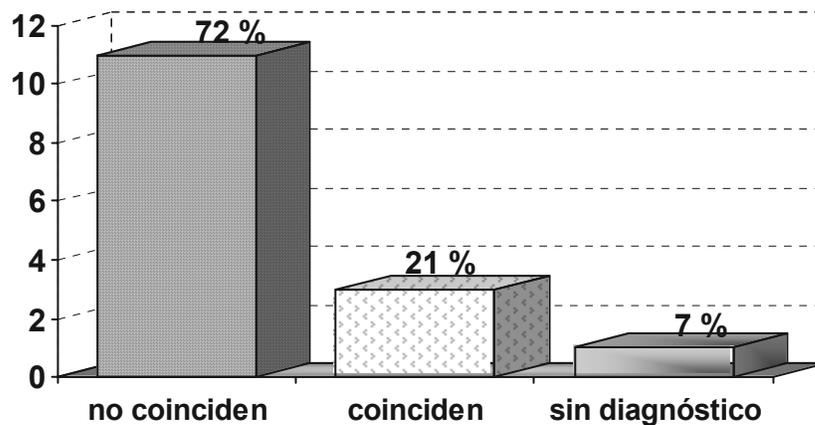
Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM



Dentro de los linfomas LH y LNH; el diagnóstico clínico que con mayor frecuencia se presentó fue el Carcinoma Epidermoide (13.63 %); seguido por el Granuloma de células Gigantes, el Linfoma y el Mixoma (9.09 %, cada uno).

Se determinó la correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico de los 14 casos encontrados en el estudio; se encontró un caso sin diagnóstico clínico, y solo 3 coincidieron con el diagnóstico histopatológico. Entre los principales diagnósticos clínicos que se presentaron están el granuloma de células gigantes, mixoma, adenoma pleomorfo, y el carcinoma epidermoide.

Correlación entre diagnóstico clínico y diagnóstico histopatológico de los linfomas LH y LNH.



Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPeI, Facultad de odontología, UNAM



DISCUSIÓN

El linfoma Hodgkin y el linfoma no Hodgkin, aunque son neoplasias raras, a menudo afectan la región de cabeza y cuello (corresponden a menos del 5% de las neoplasias malignas). Los linfomas no Hodgkin representan la segunda neoplasia maligna más frecuente después del carcinoma epidermoide.^{10, 17}

Desde enero de 1990 a diciembre del 2002, se recibieron en el Laboratorio de Patología Estructural y Funcional de la DEPEI, de la Facultad de Odontología, UNAM, un total de 8098 casos (100 %) para su estudio histopatológico. De los cuales, 14 casos corresponden al diagnóstico de linfoma (LH y LNH) lo que representa una prevalencia del 0.17%.

De los 14 casos (100%), la prevalencia de los linfomas Hodgkin fue del 21 % (3 casos), y para los linfomas no Hodgkin fue del 79 % (11 casos). Confirmando que los linfomas no Hodgkin son mucho más frecuentes que los linfomas Hodgkin (alrededor del 8 % de todos los linfomas son Linfomas Hodgkin). En el sur de Taiwan, Chuang Shih-Sung et al, reporto que de 205 casos, 197 (96.1 %) fueron linfomas no Hodgkin y solo 8 (3.9 %) fueron linfomas Hodgkin.^{7, 27}

Se encontró que el género masculino es el más afectado en ambos tipos de linfoma, pues el 67 % (2 casos) de todos los casos de linfomas Hodgkin, y el 55 % (6 casos) de todos los casos de linfomas no Hodgkin se presentaron también en el género masculino. Los resultados coinciden con lo que Feller AC et al, y Robbins SL, refieren; que los linfomas tienen una mayor incidencia en el género masculino. Rozman C et al, menciona que la frecuencia de los linfomas Hodgkin, en cuanto al sexo, sería la misma en la 2ª y 3ª década de vida, mientras que de la 5ª década de vida en adelante



predominaria en varones en proporción 2:1; así mismo, Giglio MJ et al., mencionan que los linfomas Hodgkin tienen una relación género masculino-femenino de 2:1. Gómez Almeguer D et al., encontraron que de 91 casos de linfoma Hodgkin 59 eran de sexo masculino (64.83 %).^{5, 9, 18, 22}

Se encontró que en cuanto a la edad, los linfomas Hodgkin se presentaron con mayor frecuencia en la 1ª década de vida con una prevalencia del 67 %, seguido de la 5ª década de vida con el 33 %. Mientras que en los linfomas no Hodgkin la mayor prevalencia se presentó en la 2ª, 6ª, 7ª, y 8ª década de vida con el 18 % cada una. Estos resultados se aproximan a lo que menciona Rozman C.; que el linfoma Hodgkin tiene una curva de incidencia bimodal con una primera máxima en la 2ª década de vida y una segunda máxima en la 5ª década de vida. Y Mendoza Sánchez HF et al; que los Linfomas Hodgkin son más frecuentes en niños principalmente entre los 5-9 años de edad (1ª década de vida). En lo que respecta a los Linfomas no Hodgkin, León Rodríguez E. menciona que de acuerdo al registro histopatológico de neoplasias en México, la frecuencia de los Linfomas no Hodgkin es elevada en la primera década de vida, desciende en la 3ª década para después incrementar hasta alcanzar su máxima frecuencia en la 7ª década de vida.^{4, 21, 23}

En este estudio se encontró que, en los linfomas Hodgkin, las zonas afectadas fueron el Maxilar anterior, la Mandíbula posterior y la Zona Cervical derecha. Lo que coincide con lo que menciona Raspall G.: que los linfomas Hodgkin se presentan en su mayoría como adenopatías cervicales inferiores y/o supraclaviculares. Regezi JA menciona que es poco frecuente que afecte la cavidad bucal, pero llegan a presentarse en los tejidos blandos e incluso en la mandíbula o el maxilar.^{29, 30}



Se encontró que en los linfomas no Hodgkin, las zonas más afectadas fueron: la Mandíbula con 27 % (posterior 18 % y anterior 9 %), seguido de la Encía con 18 % (inferior posterior y superior posterior, ambos con 9 %), la Zona Cervical con 18 % (izquierda y derecha, ambos con 9 %), y por último, el Maxilar anterior, Paladar duro, Glándula Parotida y Labio superior, con 9 % cada uno. Lo que se aproxima a lo que Lindhe J, menciona: que es raro encontrar linfomas no Hodgkin primarios en boca, cuando llegan a presentarse se localizan en paladar y rara vez aparecen en encía y mucosa alveolar. Sin embargo, Regezi refiere que los tejidos blandos bucales afectados por el linfoma no Hodgkin son: la amígdala 55 %, paladar 30 %, mucosa bucal 10 %, piso de boca 2 %, lengua 2 %, región retromilar 2 %. Ezzat AA et al, menciona que aproximadamente el 5-10 % de todos los pacientes con LNH se presentan en el anillo de Waldeyer, y esto es más de la mitad de los casos de linfomas no Hodgkin que se presentan en la región de cabeza y cuello. Hanna E et al, reporto 98 casos de linfomas no Hodgkin extranodulares en cabeza y cuello, y encontró que el sitio más común fue el anillo de Waldeyer (36 %), distribuidos entre la nasofaringe, tonsila y base de lengua.^{25, 26, 30, 31,}

En este estudio, de los 14 casos de linfomas (LH y LNH) solo 3 casos coincidieron con el diagnóstico histopatológico al mencionar como opción "linfoma". Entre los principales diagnósticos clínicos que se presentaron están el granuloma de células gigantes, mixoma, adenoma pleomorfo, y el carcinoma epidermoide. Lo que coincide con lo que Lindhe J, menciona: que el diagnóstico de los linfomas puede ser bastante difícil, pues las primeras manifestaciones pueden asemejarse a las de una enfermedad periodontal inespecífica, un granuloma piógeno, una pericoronitis, y neoplasias.³¹

En este estudio se encontró que los diagnósticos histopatológicos más frecuentes fueron, para los linfomas no Hodgkin: LNH difuso de células



grandes, LNH difuso de células pequeñas y LNH difuso de células pequeñas y grandes LH de celularidad mixta, LH predominio linfocítico y el LH depleción linfocítica; debido a que el diagnóstico se fundamentó solo en las características observadas en el microscopio no fue posible determinar el subtipo específico, pero corresponderían al tipo de linfoma de células B grandes difuso y al tipo de linfoma de célula B de la zona Marginal Extranodal (MALToma). Lo que coincide con lo que menciona Marx RE et al, que el linfoma de células grandes difuso es uno de los linfomas no Hodgkin más comunes, representa del 30% al 40% de todos los LNH. Aunque afecta a los nódulos linfáticos puede presentarse en sitios extranodulares como la mucosa bucal y faríngea. Ezzat AA et al, en un estudio retrospectivo realizado en Saudi Arabia, con 130 pacientes con LNH localizados en el anillo de Waldeyer, la mayoría de los pacientes (84%) fueron linfomas no Hodgkin de célula B grande difuso.^{25, 28}



CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los linfomas en cabeza y cuello, son neoplasias raras. De los 8098 casos recibidos para su estudio histopatológico en el Laboratorio de Patología Estructural y Funcional de la DEPEI, de la Facultad de Odontología, UNAM; desde enero de 1990 a diciembre del 2002, 14 casos corresponden al diagnóstico de linfoma (LH y LNH) lo que representa una prevalencia del 0.17%. La prevalencia del linfoma no Hodgkin fue mayor con el 79 % (11 casos), mientras que para el linfoma Hodgkin fue del 21% (3 casos).

Se encontró que en el linfoma Hodgkin, prevalece el género masculino (67 %) y es más frecuente en la 1ª y 5ª década de vida. Así mismo, se encontró que en el linfoma no Hodgkin también prevalece el género masculino (55 %) pero es más frecuente en la 2ª, 6ª, 7ª y 8ª década de vida (18 % cada una).

Aunque la presentación clásica de los linfomas son las adenopatías cervicales, y es raro encontrarlos en boca, en este estudio los sitios que con mayor frecuencia se vieron afectados por Linfomas Hodgkin fueron el Maxilar anterior, la mandíbula posterior y la zona cervical derecha. En los linfomas no Hodgkin la zonas más afectadas fueron la mandíbula (27%), la encía (18 %), la zona cervical (18 %), y por último, el maxilar anterior, paladar duro, glándula parotida y labio superior, con 9 % cada uno.

Se observó que en el caso de los linfomas no Hodgkin, el diagnóstico final obtenido fue difícil de ubicarlo dentro del esquema de *The Revised European American Lymphoma* (REAL); no obstante, en la mayoría de los casos la descripción histológica corresponderían al tipo de linfoma difuso de células B grandes y al tipo de linfoma de célula B de la zona Marginal



Extranodal (MALToma). Sin embargo, la identificación del tipo específico de cada linfoma es muy difícil de establecer basándose únicamente en la morfología de las células neoplásicas por lo que el diagnóstico debe realizarse, además de las características histológicas, con el apoyo de marcadores celulares, por tal motivo se recomienda un estudio posterior usando estos marcadores.

Si bien, es poco frecuente encontrar linfomas dentro de la boca, es importante que el cirujano dentista considere esta posibilidad, y sepa diagnosticar este tipo de neoplasias; ya que las manifestaciones intrabucales primarias pueden corresponder al comienzo de metástasis a otros nódulos linfáticos u órganos reticuloendoteliales; por lo que es importante someter todos los tejidos eliminados de la boca a un examen histopatológico, incluso cuando la lesión parece benigna, ya que algunos linfomas pueden parecer una enfermedad periodontal, y en algunos casos un aumento de volumen gingival puede ser la primera manifestación de un linfoma no Hodgkin en un paciente con VIH.

El cirujano dentista, también debe tener en cuenta las complicaciones, en los tejidos bucales, como resultado del tratamiento antineoplásico de los linfomas mediante quimioterapia y/o radioterapia; y participar activamente en el equipo de salud a cargo del oncólogo. Las complicaciones que son ocasionados por la quimioterapia y/o radioterapia incluyen: Hemorragias inducidas por trombocitopenia. Pueden presentarse en forma de púrpuras, hemorragias gingivales y hematomas, por lo que la pérdida de sangre secundaria a un acto quirúrgico puede ser difícil de controlar. Mucositis y estomatitis que con frecuencia cursan con úlceras dolorosas que son susceptibles a infecciones (lo cual introduce microorganismos al torrente sanguíneo), halitosis y palidez del resto de la mucosa por anemia.



Candidiasis producida en estado de inmunosupresión por un agente micótico oportunista.

Las complicaciones secundarias a la radioterapia incluyen: Xerostomia que se produce por efecto deletéreo de las radiaciones sobre las células ductales y acinares de las glándulas salivales y el pH baja. Esto reduce las propiedades de la saliva y se desarrollan procesos cariosos. Las alteraciones son parcialmente reversibles entre 6 y 12 meses posteriores al tratamiento. Así mismo, ocasiona la pérdida de hueso por acción deletérea de las radiaciones sobre las células óseas, (Osteoradionecrosis) que mueren por el menor aporte de sangre, por ende de oxígeno y de nutrientes debido a periarteritis y endarteritis inducidas por la radiación. La médula ósea muestra aumento de tejido conjuntivo y grasa. El hueso afectado tiene poca capacidad de reparación y remodelación tras exodoncias, enfermedad periodontal, traumatismos e inflamación periapical.

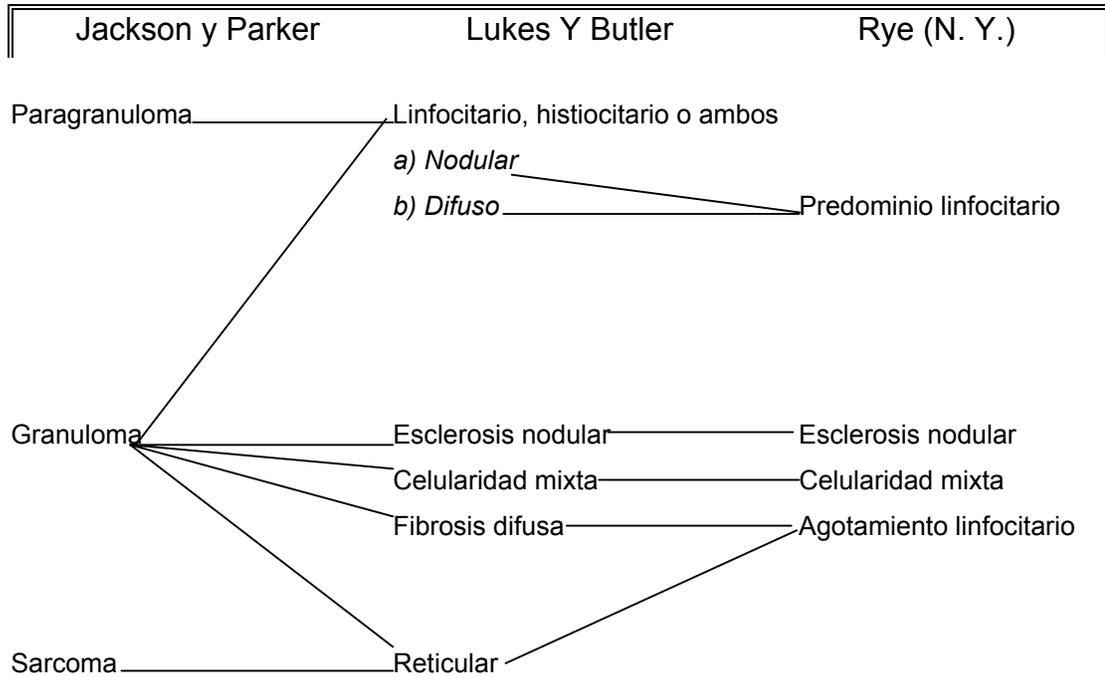
Para el cirujano dentista es importante conocer este tipo de neoplasias, ya que debido a su naturaleza maligna, el diagnóstico y tratamiento oportuno es esencial para la supervivencia del paciente. Además de conocer las características de la enfermedad y sus manifestaciones bucales, se deben tener en cuenta las complicaciones en los tejidos bucales a causa de los tratamientos anticancerosos. Por ello, es importante que el cirujano dentista, antes de iniciar cualquier tratamiento dental, sepa identificar a estos pacientes, y tener presente que este tipo de neoplasias aunque son raras también llegan a presentarse en boca.



ANEXOS



Anexo 1. Comparación de clasificaciones para la enfermedad de Hodgkin, 1971.⁶



Tomado de J. J. Butler: Relationship of histological findings to survival in Hodgkin disease. Cancer Res., 31: 1770, 1971.

Anexo 2. Clasificación de Rye de estadios clínicos para la enfermedad de Hodgkin, (1966)⁵

- I. ENFERMEDAD LIMITADA A UNA REGIÓN ANATÓMICA.
- II. ENFERMEDAD EN DOS O TRES REGIONES DEL MISMO LADO DEL DIAFRAGMA.
- III. ENFERMEDAD EN AMBOS LADOS DEL DIAFRAGMA, PERO LIMITADA A NÓDULOS LINFÁTICOS, BAZO Y ANILLO DE WALDEYER.
- IV. PARTICIPACIÓN DE ÓRGANOS COMO MÉDULA ÓSEA, PULMÓN, HÍGADO, TRACTO DIGESTIVO Y OTRAS VÍSCERAS, ADEMÁS DE NÓDULOS LINFÁTICOS, BAZO O ANILLO DE WALDEYER



Según Rosemberg, S. A.: Report of the Committee on the staging of Hodgkin's disease. Cancer Res., 26: 1310, 1966.

Anexo 3. Etapas clínicas de los linfomas Hodgkin y no Hodgkin (1971)^{2, 4, 5} (Clasificación de Ann Arbor)*

Estadio	Distribución de la enfermedad
I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo sitio u órgano extralinfático (I _E)
II	Afectación exclusiva de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II), o acompañada de afectación limitada de un órgano o tejido contiguo extralinfático (II _E)
III	Afectación de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir el bazo (III _S) y/u órganos o sitios extralinfáticos contiguos limitados (III _E , III _{ES})
IV	Focos numerosos o diseminados que afectan a uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin afectación linfática

* Todas las etapas se subdividen basándose en la ausencia (A) o presencia de los siguientes síntomas generales: fiebre intensa, sudores nocturnos y/o pérdida de peso inexplicable de más del 10% del peso corporal normal.

Según Carbone, P. T., y col.: Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1707, 1971.

Anexo 4. Clasificación anatomopatológica de Ann Arbor.⁴

N+	o N	NÓDULOS LINFÁTICOS OBTENIDOS POR BIOPSIA
H+	o H	Hígado obtenido por biopsia
S+	o S	Bazo (<i>spleen</i>) obtenido por esplenectomía
L+	o L	Pulmón (<i>lung</i>) obtenido por biopsia
M+	o M	Medula ósea obtenida por biopsia o aspiración
P+	o P	Pleura obtenida por biopsia o examen citológico
O+	o O	Hueso obtenido por biopsia
D+	o D	Piel obtenida por biopsia

La clasificación anatomopatológica emplea los símbolos como subíndices para indicar el resultado anatomopatológico del tejido analizado añadiendo el signo + o – según esté afectado o no por la enfermedad. Estos subíndices se colocarán a continuación de la cifra romana que indica el estadio clínico de la enfermedad.



Anexo 5. Clasificación de linfomas malignos de Rappaport, Winter y Hichs (1956)³

Difuso	Nódular (folicular)
1. Linfocítico, bien diferenciado	
2. Linfocítico, pobremente diferenciado	
3. Mixto, (linfocítico y células reticulares)	
4. Células reticulares	
5. Tipo Hodgkin	

En la clasificación de Rappaport de 1966, el tipo reticular está dividido en linfoma histiocítico e indiferenciado, y el tipo Hodgkin en paragranuloma, granuloma y sarcoma.

Anexo 6. Clasificaciones de linfomas malignos (1964)⁶

Custer y Bernhard	Gall y Rappaport		Lukes	
	"Folicular" (Nodular)	"Difuso"	Nodular	Difuso
1. Linfosarcoma	1. Tipo linfocitario, bien diferenciado		1. Linfocitario, bien diferenciado	
2. Sarcoma reticulocelular	2. Tipo linfocitario, mal diferenciado		2. Linfocitario, mal diferenciado	
3. Folicular	3. Tipo de célula primordial Tipo histiocitario reticulocelular	} sarcoma	3. Célula primordial	
4. Enfermedad de Hodgkin Paragranuloma Granuloma Sarcoma (sarcoma) Reticulocelular	4. Linfocitario histiocitario (tipo celular mixto)		4. Histiocitario	
	5. Tipo de Hodgkin (paragranuloma, granuloma y sarcoma)		? Enfermedad de Hodgkin †	

† La enfermedad de Hodgkin es incluida dentro de la clasificación en una posición interrogante para indicar su naturaleza no establecida.

Modificado de R. J. Lukes: The American concept of malignant lymphoma. Saishin Igaku, 19:1630, 1964



Anexo 7. Clasificación de Rappaport de linfomas no Hodgkin (1978)⁵

<p><i>Linfomas nodulares</i></p> <p>linfocíticos poco diferenciados células mixtas "histiocíticos"</p> <p><i>Linfomas difusos</i></p> <p>Linfocíticos bien diferenciados Linfocíticos mal diferenciados Linfoblásticos Retorcidos No retorcidos "Histiocíticos" De tipo Burkitt No diferenciado (de tipo no Burkitt)</p>
--

Anexo 8. 'Working Classification' de Linfomas no Hodgkin (Dorfman, 1974)³

<p style="text-align: center;">Linfomas foliculares*</p> <p>Folicular o difusa y folicular Linfoide pequeño Linfoide grande y mixto pequeño Linfoide grande</p>
<p style="text-align: center;">Linfomas difusos</p> <p>Linfocítico pequeño (SL) (CLL) SL con diferenciación plasmacitoide Linfocítico pequeño atípico Linfocítico retorcido (thymic) Linfoide grande (pironinofílico) Linfoide grande y mixto pequeño Histiocítico Linfoma de Burkitt Micosis Fungoide Indefinido</p>

* Los linfomas compuestos, comprenden dos tipos de linfomas bien diferenciados y aparentemente diferenciados dentro del mismo tejido y asociados a linfomas con esclerosis, se designan adecuadamente



Anexo 9. Clasificación de linfomas no Hodgkin
(Bennett, Farrer Brown, y Henry, 1974)³

<i>Linfomas foliculares</i>	}	Grado 1
Célula folicular predominantemente pequeña		
Célula folicular mixto pequeño y grande		
Célula folicular predominantemente grande	}	Grado 2
<i>Linfomas difusos</i>		
Linfocítico bien diferenciado (linfocito redondo pequeño)		
Linfocítico de diferenciación intermedia (célula folicular pequeña)		
Linfocítico pobremente diferenciado		
Mixto linfocitoide pequeño y célula grande indiferenciada		
Célula grande indiferenciada		
Célula plasmática		
Histiocito verdadero		
Indefinido		

Anexo 10. Clasificación de Lukes y Collins de linfomas no Hodgkin.⁵

Célula B
Linfocito pequeño (célula B) Linfocito plasmacitoide Célula de centro folicular (FCC) Pequeña hendida Grande hendida Pequeña no hendida Grande no hendida Sarcoma inmunoblástico (célula B)
CÉLULA T
Síndrome de Sézary-micosis fungoide Linfocito retorcido Sarcoma inmunoblástico (célula T)
Histiocitos
Tipo celular U (indiferenciado)



Anexo 11. Clasificación de Lennert para 'The European Lymphoma Club' (1974)³

<i>Linfomas malignos de bajo grado</i>	<i>Linfomas malignos de alto grado</i>
<p><i>Linfocitomas</i></p> <p>Tipos de célula B</p> <p>CCL</p> <p>Leucemia de célula vellosa</p> <p>Tipos de célula T</p> <p>Síndrome de Sézary (y micosis fungoide?)</p> <p>Otros</p> <p><i>Inmunocitoma</i> (linfo-plasmacitoma)</p> <p>Linfoplasmacítico</p> <p>Linfoplasmacitoide</p> <p>Polimorfito</p> <p>Germinocitoma (difuso)</p> <p>Germinoblastoma</p> <p>Folicular</p> <p>Folicular y difuso</p> <p>Difuso</p> <p>No esclerótico</p> <p>Esclerótico (tipo Bennett)</p>	<p><i>Sarcoma Germinoblastico</i></p> <p><i>Sarcoma linfoblastico</i></p> <p>Incluyendo ALL</p> <p>Tipos de célula B:</p> <p>Tumor de Burkitt</p> <p>Tumor no Burkitt</p> <p>Tipo de célula T</p> <p>Tipo hendida de Lukes</p> <p>Indefinido</p> <p>Inclasificable</p> <p><i>Sarcoma inmunoblastico</i></p>



Anexo 12. Clasificación de Keil de los linfomas no Hodgkin (1977)⁵

<p>POCA MALIGNIDAD</p> <p>LINFOMA LINFOCÍTICO MALIGNO (ML) (LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y OTROS)</p> <p>MI-LINFOPLASMACITOIDE (INMUNOCÍTICO)</p> <p>MI-CENTROCITICO</p> <p>MI-CENTROBLÁSTICO-CENTROCITICO</p> <p>FOLICULAR*</p> <p>FOLICULAR* Y DIFUSO</p> <p>DIFUSO*</p>
<p><i>Muy maligno</i></p> <p>ML-centroblástico</p> <p>ML-linfoblástico</p> <p>Tipo Burkitt</p> <p>Tipo de célula retorcida</p> <p>Otros</p> <p>ML-inmunoblástico</p>

*Con esclerosis o sin ella.

Modificado de Dorfman, R. F.: Pathology of the non-Hodgkin's lymphomas; New classifications. Cancer Treat. Rep., 61:947, 1977.

Anexo 13. Clasificación de Keil de los linfomas no Hodgkin (1988)⁸

CÉLULA B	CÉLULA T
<p>Bajo grado</p> <p>Linfocítico-CLL, PLL, HCL</p> <p>Linfoplasmacítico / Citoide</p> <p>Plasmacítico</p> <p>Centroblastico / centrocítico</p> <p>Centrocítico</p> <p>Alto grado</p> <p>Centroblástico</p> <p>Inmunoblástico</p> <p>Linfoma de Burkitt</p> <p>Célula grande anaplásico</p> <p>Linfoblástico</p>	<p>Bajo grado</p> <p>Linfocítico- CLL y PLL</p> <p>Célula pequeña cerebriforme (micosis fungoide, Síndrome de Sézary)</p> <p>Linfoepitelioide (de Lennert)</p> <p>Angioinmunoblastico (AILD, LgX)</p> <p>Zona T</p> <p>Pleomórfico, célula pequeña</p> <p>Alto grado</p> <p>Pleomórfico, célula grande y mediana</p> <p>Inmunoblastico</p> <p>Célula grande anaplásico</p> <p>Linfoblástico</p>

The Lancet (1988) 292-293



Anexo 14. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Enfermedades Neoplásicas de Tejido Linfoide y hematopoyetico (1976)³

<p><i>I. ENFERMEDADES SISTEMICAS</i></p> <p>A. LEUCEMIAS AGUDAS Y ENFERMEDADES RELACIONADAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia Linfoide aguda 2. Leucemia Mieloide aguda 3. Leucemia monocitoide (monocítica) aguda 4. Histiocitosis maligna 5. Eritraemia aguda (di Guglielmo) 6. Eritroleucemia 7. Leucemia Megacariocitoide (megacariocítica) 8. Parimielosis aguda 9. Leucemia aguda inclasificable <p>B. LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA Y OTRAS ENFERMEDADES LIFOPROLIFERATIVAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia linfoide crónica 2. Macroglobulinemia primaria (Waldenström) 3. Mieloma 4. Leucemia de Células Plasmática 5. Enfermedades de cadena pesada 6. Síndrome de Sézary 7. Enfermedad linfoproliferativa crónica, inclasificable <p>C. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y OTRAS ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia mieloide crónica 2. Variantes de leucemia mieloide crónica <ol style="list-style-type: none"> a) Leucemia neutrofilica b) Leucemia eosinofílica c) Leucemia basifílica 3. Eritraemia crónica (Heilmeyer-Shöner) 4. Policitemia Vera (Vaquez- Osler) 5. Trombocitemia idiopática 6. Mieloesclerosis con metaplasia 7. Enfermedad mieloproliferativa crónica inclasificable <p>D. LEUCEMIA MONOCITOIDE CRÓNICA Y ENFERMEDADES HISTIOCITOIDES SISTEMICAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia monocítica crónica 2. Histiocitosis X <p>E. LEUCEMIAS INCLASIFICABLES</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia de célula vellosa <p>F. OTROS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mastocitosis maligna 	<p><i>II. NEOPLASIAS</i></p> <p>A. LINFOSARCOMAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoma nodular 2. Linfoma difuso <ol style="list-style-type: none"> a) Linfocítico b) Linfoplasmocítico c) Prolinfocítico d) Linfoblástico e) Inmunoblástico f) Tumor de Burkitt <p>B. MICOSIS FUNGOIDE</p> <p>C. PLASMACITOMA</p> <p>D. RETICULOSARCOMA</p> <p>E. LINFOMAS MALIGNOS INCLASIFICABLES</p> <p>F. ENFERMEDAD DE HODGKIN</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Predominio linfocítico 2. Esclerosis nodular 3. Celularidad mixta 4. Depleción linfocítica <p>G. OTROS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Granuloma Eosinofílico 2. Mastocitoma
--	--



Anexo 15. 'Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma for Clinical Usage' (U.S. National Cancer Institute Non- Hodgkin's lymphoma Study, 1980)³

<p>BAJO GRADO</p> <p>A. <i>Linfoma maligno</i> <i>Linfocítico pequeño</i> con leucemia lifocítica crónica plasmacitoide</p> <p>B. <i>Linfoma maligno, folicular</i> <i>Predominantemente célula hendida</i> pequeña áreas difusas esclerosis</p> <p>C. <i>Linfoma maligno, folicular</i> <i>Mixto, célula hendida pequeña y</i> <i>grande</i> áreas difusas esclerosis</p> <p>GRADO INTERMEDIO</p> <p>D. <i>Linfoma maligno, folicular</i> <i>Predominantemente célula grande</i> áreas difusas esclerosis</p> <p>E. <i>Linfoma maligno, difuso</i> <i>Célula hendida pequeña</i> esclerosis</p> <p>F. <i>Linfoma maligno, difuso</i> <i>Mixto, célula pequeña y grande</i> esclerosis componente de célula epiteliode</p> <p>G. <i>Linfoma maligno, difuso</i> <i>Célula grande</i> célula hendida célula no hendida esclerosis</p>	<p>ALTO GRADO</p> <p>H. <i>Linfoma maligno</i> <i>Célula grande, inmunoblastica</i> plasmacitoide célula clara polimorfa componente de célula epiteliode</p> <p>I. <i>Linfoma maligno</i> <i>Linfoblastico</i> célula enroscada célula no enroscada</p> <p>J. <i>Linfoma maligno</i> <i>Célula pequeña no hendida</i> Tipo Burkitt áreas foliculares</p> <p>MISCELANEOS</p> <p>compuesto</p> <p>Micosis Fungoide</p> <p>Histiocítico</p> <p>Extramedular Plasmacitoma</p> <p>Inclasificable</p> <p>Otros</p>
--	--



Anexo 16. Clasificación de *Working Formulation* de linfomas no Hodgkin (1982)⁸

Bajo grado
A. Linfocítico de células pequeñas
B. Folicular, predominio de células hendidas pequeñas
C. Folicular mixto, células hendidas pequeñas y grandes
GRADO INTERMEDIO
D. Folicular, predominio de células grandes
E. Difuso, células hendidas pequeñas
F. Difuso, mixto de células pequeñas y grandes
G. Difuso, de células grandes
ALTO GRADO
H. Inmunoblástico, de células grandes
I. Linfoblástico
J. Células no hendidas pequeñas

Cancer (1982) 49:2112-2135



Anexo 17. Clasificación de las Neoplasias linfoides de *The Revised European American Lymphoma*” (REAL). Propuesta por el ‘Internacional Lymphoma Study Group’ (1994)¹⁰

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y NK
<p>I. <i>Neoplasias de precursores de célula B:</i> Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B</p> <p>II. <i>Neoplasias de células B periféricas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia linfocítica crónica/ leucemia prolinfocítica/linfoma linfocítico de células pequeñas 2. Linfoma linfoplasmacitoide/inmunocitoma 3. Linfoma de células del manto 4. Linfoma folicular, del centro folicular <ul style="list-style-type: none"> Grado citológico I (célula pequeña) Grado citológico II (mixto, célula pequeña y grande) Grado citológico III (célula grande) Subtipo provisional: difuso, tipo predominantemente de célula pequeña 5. Linfoma de célula B de la zona marginal 6. Entidad provisional: Linfoma esplénico de la zona marginal (+/- villous lymphocytes) 7. Leucemia de células vellosas 8. Plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas 9. Linfoma de células grandes difuso* 10. Linfoma de Burkitt 11. Entidad provisional: Linfoma de células B de alto grado, tipo Burkitt.* 	<p>I. <i>Neoplasias de precursores de célula T:</i> Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T</p> <p>II. <i>Neoplasias de células T y NK periféricas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia linfocítica crónica de células T/ leucemia prolinfocítica 2. Leucemia de linfocitos grandes granulares (LGL): Tipo de célula T y tipo de célula NK 3. Micosis Fungoide/Síndrome de Sezary 4. Linfomas de células T periféricos, inespecíficos* categorías histológicas provisionales: célula de tamaño mediano, mixto de célula mediana y grande, célula grande, célula linfoepiteliode subtipos provisionales: Linfoma de célula T hepatoesplénico, linfoma de célula T panniculítico subcutáneo 5. Linfoma de célula T angioinmunoblástico (AILD) 6. Linfoma angiocéntrico 7. Linfoma de célula T intestinal (+/- asociado a enteropatía) 8. Leucemia/linfoma de célula T del adulto (ATL/L) 9. Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), CD30⁺, tipos de células T y nulas 10. Entidad provisional: Linfoma anaplásico de células grandes, tipo Hodgkin <p>ENFERMEDAD DE HODGKIN</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Predominio linfocítico II. Esclerosis nodular III. Celularidad mixta IV. Depleción linfocítica V. Entidad provisional: Enfermedad de Hodgkin Clásica rico en linfocitos

*Estas categorías probablemente incluyen más de una entidad de la enfermedad
Blood 84 (5): 1361-1392



Anexo 18. Comparación de la clasificación REAL (1994) de neoplasias linfoides y de la clasificación de la WHO (2001).¹²

REAL 1994	WHO (2001)	ICD-O code
NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	
<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS B PRECURSORAS</i>	<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS B PRECURSORAS</i>	
Linfoma/leucemia precursor de células B	Linfoma/leucemia precursor de células B	9835/3 9728/3
<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS B PERIFERICAS</i>	<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS</i>	
Leucemia linfocítica crónica de células B/ Linfoma linfocítico de células pequeñas/ Leucemia prolinfocítica de células B	Leucemia linfocítica crónica de células B/ Linfoma linfocítico de células pequeñas Leucemia prolinfocítica de células B	9823/3 9670/3 9833/3
Linfoma linfoplasmacitoide / inmunocitoma	Linfoma linfoplasmacítico	9671/3
<i>Linfoma esplénico de la zona marginal (± villous lymphocytes)</i>	<i>Linfoma esplénico de la zona marginal (± villous lymphocytes)</i>	9689/3
Plasmacitoma / mieloma de células plasmáticas	Neoplasias de células plasmáticas Mieloma de células plasmáticas Plasmacitoma solitario de hueso Plasmacitoma extraoseo	 9732/3 9731/3 9734/3
Linfoma de células B, de la zona marginal, extranodal (MALT-tipo± células B monocitoide)	Linfoma de células B de la zona marginal extranodal de tejido linfóide asociado a mucosas (linfoma MALT)	9699/3
Linfoma folicular, del centro folicular Grado I Grado II Grado III Grado III	Linfoma folicular Grado I Grado II Grado III a Grado III b	9690/3
Linfoma del centro folicular, difuso de células pequeñas	Linfoma del centro folicular difuso	
Linfoma de células del manto	Linfoma de células del manto	9673/3
Linfoma de células B grandes, difuso	Linfoma de células B grandes, difuso (variantes) Centroblastico Inmunoblastico Anaplásico Rico en células T / histiocitos Plasmablastico Con expresión de longitud completa de ALK (IgA+)	9680/3
Linfoma de células B grandes difuso subtipo: Linfoma de células B grandes mediastinal primario (tímico)	Linfoma de células B grandes mediastinal (tímico)	9679/3
Linfoma de células B difuso	Linfoma de células B grandes intravascular	9680/3
Linfoma de células B difuso	Linfoma de efusión primario	9678/3



REAL 1994	WHO (2001)	ICD-O code
Linfoma de Burkitt	Linfoma de Burkitt	9687/3
Linfoma de células B grandes difuso subtipo: Linfoma de células B de alto grado, tipo Burkitt	Linfoma de Burkitt con diferenciación plasmacitoide Linfoma de Burkitt atípico/tipo Burkitt	
Leucemia de Burkitt	Leucemia de Burkitt	9826/3
	<i>PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS B DE DUDOSO POTENCIAL MALIGNO</i>	
	Granulomatosis linfomatoide	9766/1
	Desorden linfoproliferativo post-transplante, polimorfo	9970/1
NEOPLASIAS DE CÉLULAS T y NK	NEOPLASIAS DE CÉLULAS T y NK	
<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T PRECURSORAS</i>	<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y NK PRECURSORAS</i>	
Leucemia / linfoma linfoblástico de precursores T	Leucemia / linfoma linfoblástico de precursores T Linfoma de células NK blástico	9837/3 9729/3 9727/3
<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y NK PERIFERICAS</i>	<i>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y NK MADURAS</i>	
Leucemia prolinfocítica de células T / Leucemia linfocítica crónica de células T	Leucemia prolinfocítica de células T	9834/3
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LGL): Tipo de célula T	Leucemia linfocítica de células B grandes granulares	9831/3
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LGL): Tipo de célula NK	Leucemia de células NK agresivo	9948/3
Leucemia / linfoma de células T del adulto (HTLV-1 ⁺)	Leucemia / linfoma de células T del adulto	9827/3
Linfoma de células T angiocéntrico	Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal	9719/3
Linfoma de células T intestinal (±enteropatía)	Linfoma de células T tipo enteropatía	9717/3
<i>Linfoma de células T γδ hepatoesplénico</i>	Linfoma de células T hepatoesplénico	9716/3
<i>Linfoma de células T panniculítico subcutáneo</i>	Linfoma de células T tipo panniculítico subcutáneo	9708/3
Micosis Fungoides	Micosis Fungoides	9700/3
Síndrome de Sézary	Síndrome de Sézary	9701/3
<i>Linfoma anaplásico de células grandes CD30⁺, cutáneo primario</i>	Linfoma anaplásico de células grandes, Cutáneo primario(C-ALCL)	9718/3
Linfoma de células T periférico, inespecífico	Linfoma de células T periférico, inespecífico	9702/3
	Variante de la zona T Variante de célula linfopitelioide (Linfoma de Lennert)	
Linfoma de células T angioinmunoblástico	Linfoma de células T angioinmunoblástico	9705/3
Linfoma anaplásico de células grandes, CD30 ⁺ (tipos células T / nulas)	Linfoma anaplásico de células grandes	9714/3



	<i>PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS T DE DUDOSO POTENCIAL MALIGNO</i>	
	Papulosis linfomatoide	9718/1
REAL 1994	WHO (2001)	ICD-O code
ENFERMEDAD DE HODGKIN	LINFOMA DE HODGKIN	
Predominantemente linfocítico (Paragranuloma)	Linfoma de Hodgkin nodular predominantemente linfocítico	9659/3
Enfermedad de Hodgkin clásico	Linfoma de Hodgkin Clásico	9650/3
Esclerosis nodular	Esclerosis nodular	9663/3
<i>Enfermedad de Hodgkin clásico rico en linfocitos</i>	Rico en linfocitos	9651/3
Celularidad mixta	Celularidad mixta	9652/3
Depleción linfocítica	Depleción linfocítica	9653/3

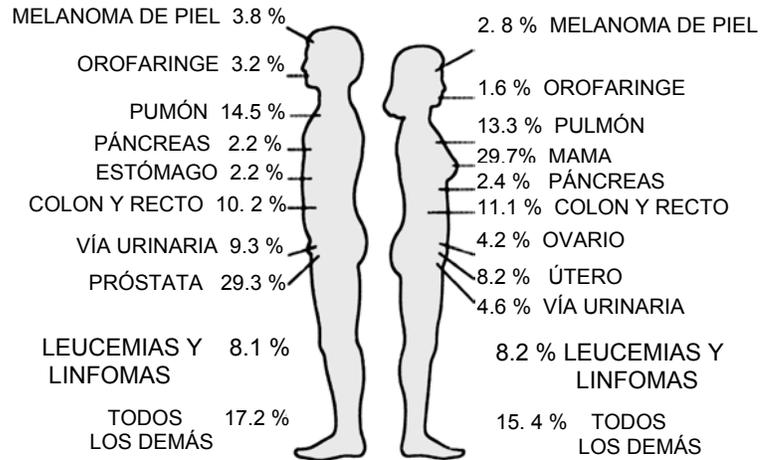
Las entidades que son consideradas provisionales en la clasificación REAL son escritas en *cursiva*. Las principales diferencias entre la clasificación de la WHO y la REAL son marcadas con color. SWISS MED WKLY 2002; 132:607-617



Anexo 19. Incidencia y mortalidad del cáncer según localización y sexo.*
(1998)³

A. INCIDENCIA ESTIMADA DEL CÁNCER SEGÚN LA LOCALIZACIÓN Y SEXO (1998)

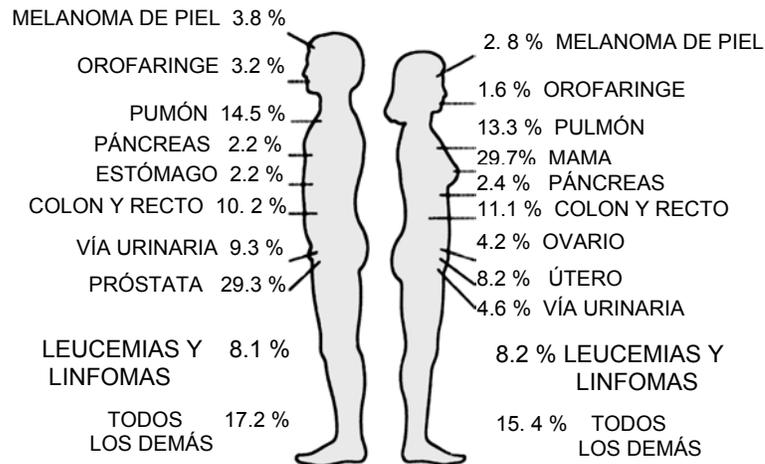
(Número total: 1' 228 600)



* Excluidos los cánceres de piel distintos al melanoma y los carcinomas en *in situ*, salvo el de la vejiga urinaria.

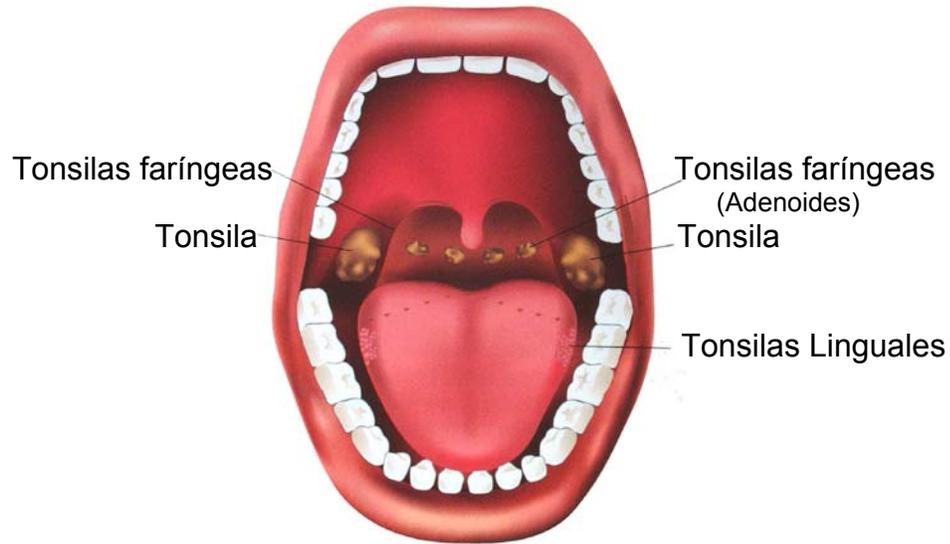
B. MORTALIDAD ESTIMADA POR CÁNCER SEGÚN LOCALIZACIÓN Y SEXO (1998)

(Número total: 564 800)

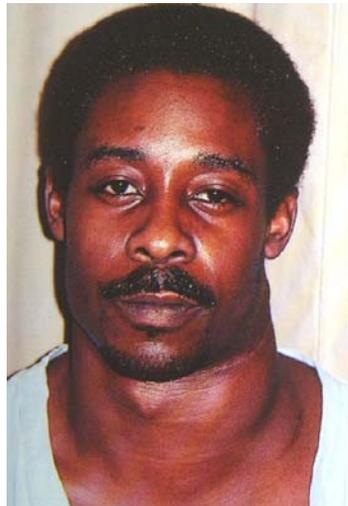


* Excluidos los cánceres de piel distintos al melanoma y los carcinomas en *in situ*, salvo el de la vejiga urinaria.

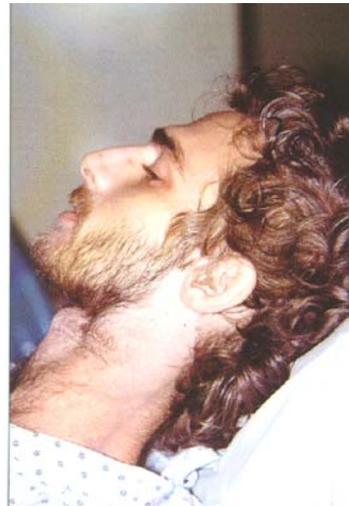
Adaptado de Landis SH, y cols.: Cáncer statistics. CA 48:6, 1998



Anexo 20. El anillo de Waldeyer esta compuesto por agregados de tejido linfoide, de los cuales las tonsilas linguales, las tonsilas faríngeas, y adenoides representan el principal cúmulo a lo largo del anillo.



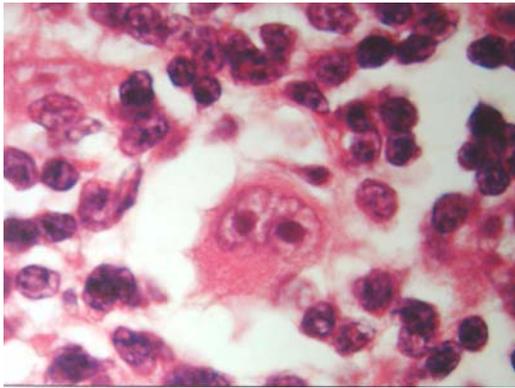
A



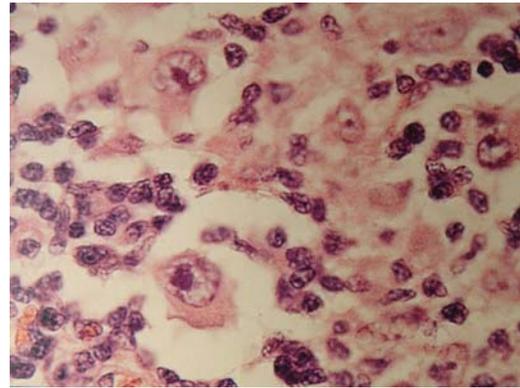
B

Anexo 21. A) los nódulos linfáticos son el sitio de predilección para el LH. Una presentación común es el aumento de volumen del nódulo linfático que da la apariencia de “cuello de toro”

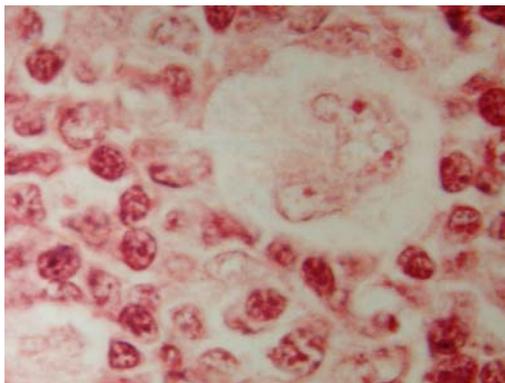
B) Otra presentación común es el aumento de volumen del nódulo linfático pero discreto en un paciente con evidente pérdida de peso.



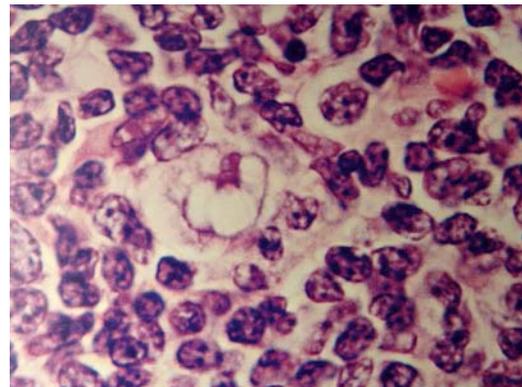
Anexo 22. Célula Reed Sternberg clásica con un núcleo bilobulado y nucleolo muy grande.



Anexo 23. Célula Hodgkin con un núcleo único y un nucleolo grande.



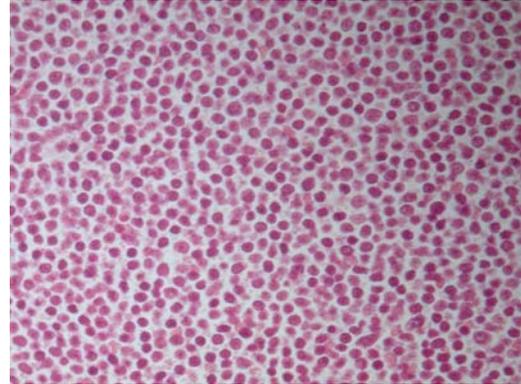
Anexo 24. Célula Lacunar con un núcleo multilobulado y nucleolo pequeño. La célula parece estar flotando en el espacio.



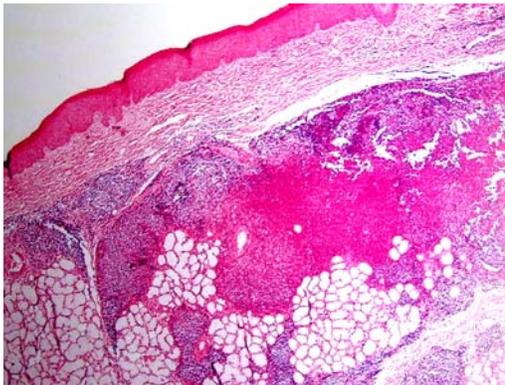
Anexo 25. Células linfocítica e histiocítica (L&H), con apariencia de palomitas de maíz, de ahí el nombre de células "popcorn".



Anexo 26. Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) en una presentación extranodular, como un aumento de volumen asintomático en la submucosa. Al mismo tiempo presentó leucocitosis de 18,000 con el 90% de linfocitos, lo que indica un cuadro de Leucemia linfocítica crónica (CLL).



Anexo 27. Linfoma linfocítico de células pequeñas con células redondas pequeñas, regulares y monótonas.



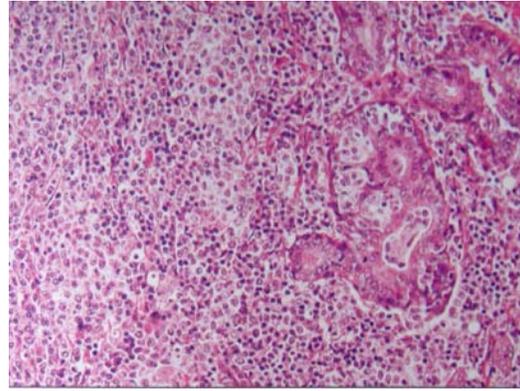
Anexo 28. Linfoma no Hodgkin extranodular del paladar que muestra células neoplásicas infiltrando la submucosa y borra las glándulas menores pero dejan una zona clara



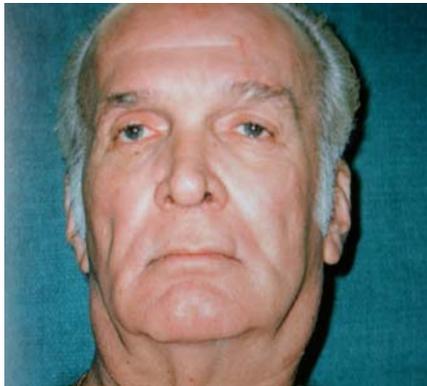
Anexo 29. Linfoma MALT: Linfoma de célula B de la zona marginal, extranodular presentado como un aumento de volumen suave de la mucosa del maxilar sin úlceras.



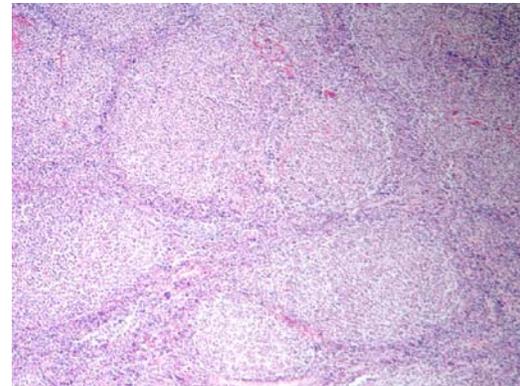
Anexo 30. Este linfoma en la glándula parótida izquierda se desarrolló en un Síndrome de Sjögren de tiempo de evolución prolongado y es considerado uno de los linfomas MALT.



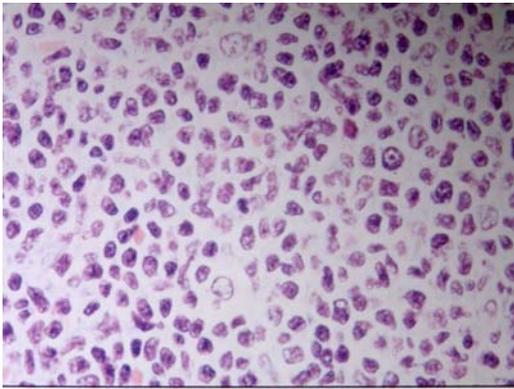
Anexo 31. El linfoma MALT muestra infiltración de las estructuras epiteliales. El infiltrado está compuesto por centrocitos y centroblastos.



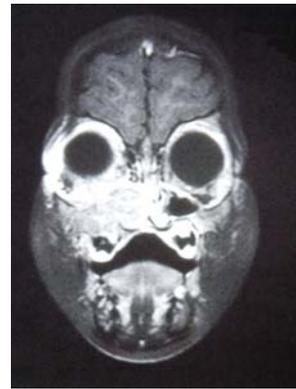
Anexo 32. Linfoma Folicular con aumento de volumen bilateral, asintomático de los nódulos linfáticos cervicales.



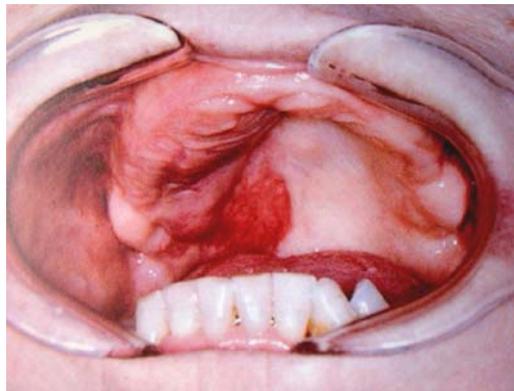
Anexo 33. Linfoma folicular con patrón nodular (folicular) característico.



Anexo 34. Linfoma Folicular que muestra una mezcla de linfocitos grandes y pequeños.



Anexo 35. Aumento de volumen de un nódulo linfático cervical a causa de un linfoma del manto que también con sitios extranodulares en la mucosa bucal y faringe

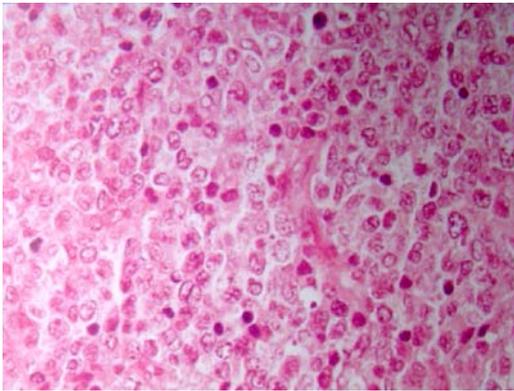


A



B

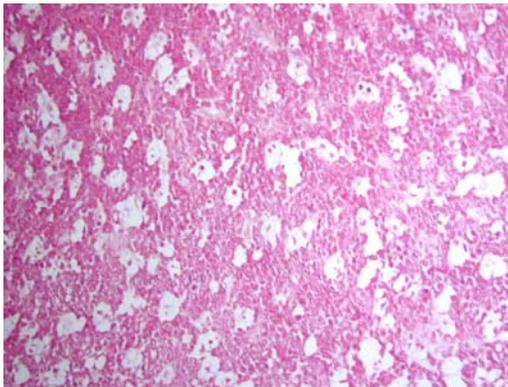
Anexo 36. A) Este linfoma de célula B grande presenta un aumento de volumen suave de la mucosa del paladar y proceso alveolar del maxilar sin ulcerar y B) un solo nódulo linfático submandibular involucrado.



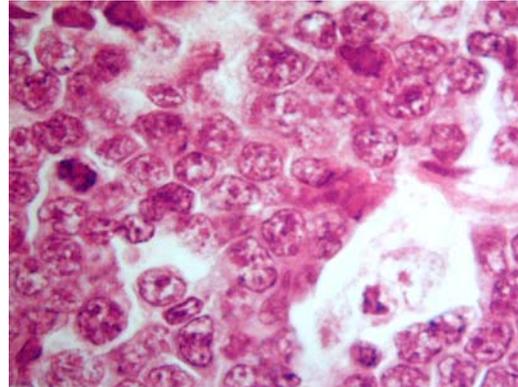
Anexo 37. Linfoma de célula grande, también presenta algunos linfocitos pequeños. Estos linfocitos son descritos como pequeños debido a que su núcleo es menor que el núcleo de los histiocitos que son usados como referencia.



Anexo 38. Linfoma de Burkitt de la mandíbula en un paciente de 5 años de edad. La incidencia del LB responde a 75% para pacientes de



Anexo 39. Linfoma de Burkitt con el llamado patrón de "cielo estrellado"



Anexo 40. Aumento de 1,000X, puede apreciarse el patrón cohesivo, fuera de cuadro, de las células neoplásicas oscuras. Pueden verse varias figuras de mitosis. Los macrófagos teñidos ligeramente pueden verse fagocitando una célula



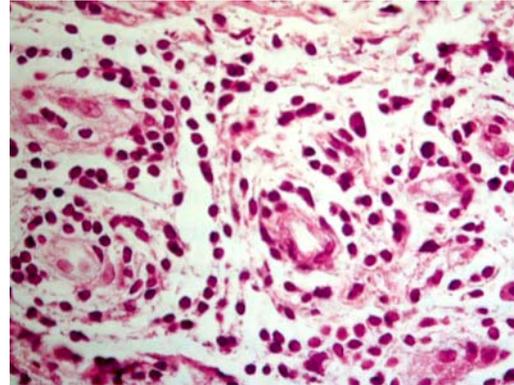
Anexo 41. Linfoma de Burkitt invadiendo el tejido pulpar.



Anexo 42. Linfoma de célula T/NK extranodular en un paciente joven. Note el edema en el labio superior y la erosión en la base del ala derecha de la nariz.



Anexo 43. Destrucción ósea del paladar duro y del tejido del paladar blando, produciendo esta comunicación oro-nasal en la línea media. Esta clásica presentación junto con la alta tasa de mortalidad da lugar al anterior término de "granuloma letal de la línea media".



Anexo 44. Linfoma de célula T/NK periférico, donde muestra angiocentrismo. A menudo pueden verse linfocitos pequeños.



GLOSARIO

Anticuerpo: Tipo de molécula glucoproteica, también denominada Ig, producida por los linfocitos B y que se une a antígenos, a menudo con alto grado de especificidad y afinidad. La unidad estructural básica de un anticuerpo consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Las regiones variables N-terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman los sitios de unión al antígeno, mientras que las regiones constantes C-terminales de las cadenas pesadas interaccionan funcionalmente con otras moléculas del sistema inmunitario.

Anticuerpo monoclonal: Anticuerpo que es específico de un antígeno y que es producido por un hibridoma de células B (una línea celular derivada por la fusión de una sola célula B normal con una línea tumoral de células B inmortales). Los anticuerpos monoclonales se usan extensamente en investigación y en el diagnóstico clínico y tratamiento.

Antígeno: molécula que se une a un anticuerpo o a un TCR. Los antígenos que se unen a los anticuerpos son toda clase de moléculas. Los TCR solo se unen a fragmentos peptídicos de proteínas que forman un complejo con moléculas del MHC.

Apoptosis: Proceso de muerte celular caracterizado por la escisión del ADN, la condensación y fragmentación del núcleo y la vesiculación de la membrana plasmática que provoca la fagocitosis de las células sin inducir una respuesta inflamatoria. Este tipo de muerte celular es importante en el desarrollo de linfocitos, en la regulación de las respuestas linfocíticas a los antígenos extraños y en mantenimiento de la tolerancia de los autoantígenos.

Célula madre pluripotencial: célula indiferenciada de la médula ósea que se divide continuamente y que da lugar a nuevas células madre y a células de numerosas estirpes diferentes. Una célula madre hematopoyética de la médula ósea origina células de la estirpes linfoide, mieloide y eritrocítica.

Células citocidas naturales (NK): Subpoblación de linfocitos derivados de la médula ósea, diferentes de las células B o T, que actúan en las respuestas inmunitarias innatas para destruir a las células infectadas por microorganismos mediante mecanismos líticos directos y secretando IFN- γ . Las células NK no expresan receptores para el antígeno de distribución clonal como los receptores Ig o los TCR, y su activación esta regulada por una combinación de receptores estimuladores e inhibidores; estos últimos reconocen moléculas del MHC propio.



Células M: Células epiteliales especializadas ubicadas sobre las placas de Peyer del intestino que desempeñan un papel en la llegada de los antígenos a las placas de Peyer.

Centro germinal: Región central de que se tiñe levemente en el interior de un folículo linfoide del bazo, los nódulos linfáticos o el tejido linfoide de mucosas, que se forma durante la respuesta inmunitaria humoral dependientes de células T y que es el sitio de maduración de la afinidad de las células B.

c-myc: Protooncogén celular que modifica un factor nuclear implicado en la regulación del ciclo celular. Las traslocaciones del gen *c-myc* en los loci de los genes de las Ig se asocian a neoplasias malignas de las células B.

Folículo linfoide: Región rica en células B de un nódulo linfático o del bazo que es el sitio de proliferación y diferenciación de las células B inducidas por el antígeno. En las respuestas de las células B dependientes de las células T a los antígenos proteicos, se forma un centro germinal en el interior de los folículos.

Nódulo linfático: Agregados nodulares encapsulados de pequeño tamaño de tejido rico en linfocitos, situados a lo largo de los conductos linfáticos de todo el organismo, en los que se inicia las respuestas de inmunidad adaptativa a los antígenos transportados por la linfa.

Hibridoma: Línea celular derivada mediante fusión celular, o hibridación de células somáticas, entre un linfocito normal y una línea tumoral de linfocito inmortalizada. Los hibridomas de células B creados mediante fusión de células B normales con una especificidad antigénica definida con una línea de células de mieloma se utilizan para producir anticuerpos monoclonales. Los Hibridomas de células T creados mediante la fusión de una célula T normal de una especificidad definida con una línea tumoral de células T se utilizan habitualmente en investigación.

Incidencia: Número de casos nuevos en la población en riesgo en un tiempo dado.

Laparotomía: incisión quirúrgica y abertura de la pared abdominal.

Leucemia: Neoplasia maligna de los precursores de las células sanguíneas en la que un elevado número de células leucémicas suelen ocupar la médula ósea y a menudo circula en el torrente sanguíneo. Las leucemias linfocíticas derivan de los precursores B o T, mientras que las leucemias eritroides derivan de los precursores eritrocíticos.



Linfoma: Tumor maligno de los linfocitos B o T que suele originarse en los tejidos linfoides y extenderse entre ellos, pero que puede diseminarse a otros tejidos. Los linfomas a menudo expresan características fenotípicas de los linfocitos normales de los que derivaron.

Placas de Peyer: Tejido linfoide organizado en la lámina propia del intestino delgado en el que puede iniciarse respuestas inmunitarias a los antígenos ingeridos. Las placas de Peyer se componen fundamentalmente de células B, con un número menor de células T y de células accesorias, todas dispuestas en folículos similares a los de los nódulos linfáticos a menudo con centros germinales.

Prevalencia: Número total de casos en un momento o tiempo determinado.

Tejido linfoide asociado a mucosas: Linfocitos y células accesorias presentes en las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio que son sitios de respuesta de inmunidad adaptativa contra los antígenos ambientales. Los tejidos linfoides asociados a las mucosas son los linfocitos intraepiteliales, principalmente células T, y grupos organizados de linfocitos, a menudo ricos en células B, bajo el epitelio mucoso, como las placas de Peyer en el intestino o las amígdalas faríngeas.

Virus de Epstein Barr: Virus ADN bicatenario de la familia de los virus herpéticos que es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y que se asocia a algunas neoplasias malignas de las células B y al carcinoma nasofaríngeo. El VEB infecta los linfocitos B y algunas células epiteliales uniéndose específicamente a CR2 (CD21)

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El VIH es un retrovirus que infecta diversos tipos de células, como las células T colaboradoras que expresan CD4, macrófagos y células dendríticas, y provoca a destrucción crónica progresiva del sistema inmunitario.

Zona marginal: Región periférica de los folículos linfoides del bazo que contiene macrófagos que son especialmente eficaces atrapando antígenos polisacáridos. Estos antígenos pueden persistir durante periodos prolongados en las superficies de los macrófagos de la zona marginal, donde son reconocidos por células B específicas, o pueden ser transportados a los folículos.



REFERENCIAS

1. Rosemberg SA. Classification of lymphoid neoplasms (Editorial). Blood (sep 1)1994;84 (5):1359-60
2. Pardo Mindán FJ. Anatomía Patológica. 1ra ed. Barcelona: Mosby; 1997. p. 1079-80.
3. Robb-Smith AHT, Taylor CR. Lymph Node Biopsy. NY: Oxford University Press; 1981. p 223-62
4. Rozman C, Estapé J, Hernández Nieto L, Ribas Mundó M, Romagosa U, Sabrajen Sanz J. Aspectos Actuales de la Enfermedad de Hodgkin. Barcelona: Salvat editores; 1974. p 5-19, 24-63
5. Robbins Stanley L. Patología Estructural y Funcional. 1ª Edición en español. Edit. Interamericana; 1975. p 729-742. 2ª Edición en español. Edit. Interamericana. 1984; p 706-724. 6ª Edición en español. Edit Interamericana; 1996. p 290, 682, 683
6. Shafer William G. Tratado de Patología Bucal. 3ª edición. Nva. Editorial Interamericana. S. A. de C. V. México, D.F. 1985. p 171-179
7. The Leukemia & Lymphoma Society. The Lymphomas: Hodgkin lymphoma & non-Hodgkin Lymphoma. Genentech and IDEC Pharmaceuticals Corporation. 2001
8. Mason David. Gatter Kevin. Lymphoma Classification. DAKO A/S, Glostrup, Denmark, Septiembre 1999.
9. Feller AC, Diebold J. Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas, Based on the WHO classification. Thrid, Completely Revised and Updated Edition. Springer New York; 2004



10. Gerhard Seifert (Ed) C.L. Berry E. Managing Editors. Current Topics in Pathology 90. Oral Pathology, Actual Diagnostic and Pronostic Aspects. Grondmann Springer-Verlas Berlin Heidelberg (NY);1996 p. 125-142
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. Blood (sep1) 1994; 84 (5): 1361-92
12. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Mod Pathol 2000;13(2): 193-207
13. Jakić-Razumović J, Aurer I. The World Health Organization Classification of Lymphomas. Croat Med J 2002; 43 (5): 527-534
14. Cogliatti SB, Schmid U. Who is REAL and what was WHO? A review of the new WHO classification (2001) for malignant lymphomas. SWISS MED WKLY 2002;132: 607–617
15. Al-Lawati JA, Santhosh-Kumar CR, Mohammed AJ, Jaffer MA. Cancer incidence in Oman (1993-1997). Geneva, World Health Organization 1999; 5(5): 1030-1034
16. Abaulleau FI, Rivera Luna R, Roitenburd Belacortu V, Espinoza Aguirre J. Pattern of childhood cancer mortality in México. Arch Med Res 2000 (Sep-Oct); 31(5): 526-31
17. Singh B, Poluri A, Shaha AR, Michuart P, Har-El G, Lucente FE. Head and Neck Manifestations of Non-Hodgkin's Lymphoma in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Am J of Otolaryngol 2000 (Jun- Feb); 21(1): 10-13



18. Giglio MJ, Nicolosi LN. *Semiología en la práctica de la Odontología*. Mc Graw Hill Interamericana Santiago de Chile; 2000. p 72-80
19. Howard MR, Hamilton PJ. *Hematology, an illustrated colour text*. 2ª edición. New York, Harcourt Health Sciences; 2002. p 2-11, 58-61
20. Mendoza Sanchez HF, Quintana Sanchez JA, Rivera Marquez H, Mejia Dominguez AM, Fajardo Gutierrez A. *Epidemiology of Lymphoma in Children residing in Mexico City*. Arch Med Res 1998 Spring; 29 (1): 67-73
21. Gómez Almeguer D, Ruiz Aguellez GJ, López Martínez B, Estrada E, Lobalo-Mendizaba E, Jaime JC. *Role of bone marrow examination in staging Hodgkin's disease: experience in Mexico*. Clinical Laboratory Haematology. 2002 August; 24 (4): 221
22. Cawson RA, Binnie WH, Barret AW, Wright JM. *Oral Disease*, 3a Edition, Mosby International Ltd; 2001. p 12.2-12.13
23. León Rodríguez E. *Cáp. 15 Linfomas (no Hodgkin)*, Delgado Lamas JL. Vázquez Villegas V. *Cap. 16 Enfermedad de Hodgkin en: Ruiz Argüelles, X. Fundamentos de Hematología*. 2ª Edición. México, Editorial Panamericana; 1998. p 222-323
24. Lee, JT, Paquette R, Sercarz J A, Wang MB. *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the lingual tonsil*. American J Otolaryngol 2000 (jul-agost); 21(4): 271-76
25. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khfaja YM, AlJurf M, Martin JM, et al. *Localized non-Hodgkin's Lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients*. Head and Neck. 2001 Jul; 23 (7): 547-58
26. Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P. *Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Dec;123(12):1318-23



27. Chuang Shih-Sung, Lin Ching-Nan, Li Chin-Yang. Malignant Lymphoma in Southern Taiwan According to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms. *Cancer* 2000 (1 October); 89 (7): 1586-1592
28. Marx RE, Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology A Rationale for Diagnosis and Treatment*. Quintessence Publishing Co, Inc.; 2003. p 829-865
29. Raspall G. *Cirugía Maxilofacial, Patología quirúrgica de la cara, boca, cabeza y cuello*. Madrid España, Editorial médica panamericana; 1997. p 330-331
30. Regezi JA. *Patología bucal*. 1ª Edición en español. Editorial interamericana; 1990. p 300-312
31. Lindhe J. *Periodontología clínica e Implantología Odontológica*. 3ª edición. Madrid España, editorial panamericana; 2003. p 373-374
32. Mealey BL, Tunder GS, Pemble CW. Primary extranodal malignant lymphoma affecting the periodontium. *J Periodontol* 2002 Aug; 73 (8): 937-41
33. Rosentiel DB, Croll WR, Listinsky CM. MALT lymphoma presenting as a cystic salivary gland mass. *Head Neck* 2001Mar; 23(3); 254-8
34. Chang CC, Rowe JJ, Itwkins P, Sadoghi EM. Mantle cell lymphoma of the hard palate: a case report and review of the differential diagnosis on the histomorphology and immunophenotyping pattern. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol End*. 2003 Sep; 96(3): 316-20